

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REMINYL 8 mg +16 mg capsule rigide a rilascio prolungato (confezione di inizio terapia)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 8 mg contiene 8 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato)

Ogni capsula da 16 mg contiene 16 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato)

Eccipienti con effetti noti:

capsule da 8 mg: saccarosio 59 mg

capsule da 16 mg: saccarosio 117 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

Capsule da 8 mg: capsule bianche, opache, rigide, di dimensione 4, con l'iscrizione "G8", contenenti granuli di colore bianco-biancastro.

Capsule da 16 mg: capsule rosa, opache, rigide, di dimensione 2, con l'iscrizione "G16", contenenti granuli di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

1 Indicazioni terapeutiche

Reminyl è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/Anziani

Prima di iniziare il trattamento

La diagnosi di probabile demenza di tipo Alzheimer deve essere adeguatamente confermata sulla base delle attuali linee guida cliniche (v. paragrafo 4.4).

La confezione di inizio terapia deve essere usata solo all'inizio del trattamento (dose iniziale/dose iniziale di mantenimento) e non è adatta per ulteriore titolazione della dose né per la terapia di mantenimento.

1

Documento reso disponibile da AIFA il 22/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono inoltre disponibili capsule rigide a rilascio prolungato nei dosaggi da 8 mg, 16 mg e 24 mg.

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 8 mg/die per 4 settimane.

Dose di mantenimento

La tollerabilità ed il dosaggio di galantamina devono essere rivalutati ad intervalli regolari, preferibilmente entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Successivamente, il beneficio clinico di galantamina e la tollerabilità del paziente al trattamento devono essere rivalutati periodicamente secondo le attuali linee guida cliniche. La terapia di mantenimento può essere continuata finché i benefici terapeutici sono favorevoli ed il paziente tollera il trattamento con galantamina. La sospensione del trattamento con galantamina deve essere presa in considerazione quando l'effetto terapeutico non è più evidente o se il paziente non tollera il trattamento.

La dose iniziale di mantenimento è di 16 mg/die; i pazienti devono essere mantenuti a 16 mg/die per almeno 4 settimane.

L'aumento della dose di mantenimento a 24 mg/die deve essere preso in considerazione, per ciascun paziente, dopo un'adeguata valutazione che tenga conto del beneficio terapeutico e della tollerabilità.

Per quei pazienti che non mostrano un'augmentata risposta o che non tollerano la dose di 24 mg/die, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose a 16 mg/die.

Interruzione del trattamento

Non si osserva effetto "di rimbalzo" in seguito all'interruzione improvvisa del trattamento (ad esempio, in preparazione ad un intervento chirurgico).

Passaggio a Reminyl capsule a rilascio prolungato da Reminyl compresse o Reminyl soluzione orale

Si raccomanda di somministrare ai pazienti la stessa dose giornaliera totale di galantamina. I pazienti che passano alla mono-somministrazione giornaliera devono assumere la loro ultima dose di Reminyl compresse o soluzione orale alla sera ed iniziare Reminyl capsule a rilascio prolungato una volta al giorno il mattino seguente.

Compromissione renale

Le concentrazioni plasmatiche di galantamina possono essere aumentate nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con una clearance della creatinina ≥ 9 mL/min, non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

L'uso della galantamina è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 9 mL/min (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Le concentrazioni plasmatiche di galantamina possono risultare aumentati nei pazienti con insufficienza epatica o renale da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado moderato (punteggio Child-Pugh 7-9), sulla base di modelli farmacocinetici, si raccomanda di iniziare il trattamento con una capsula a rilascio prolungato da 8 mg a giorni alterni, preferibilmente al mattino, per 1 settimana. Successivamente, i pazienti devono continuare

il trattamento assumendo 8 mg una volta al giorno per 4 settimane. In questi pazienti, la dose giornaliera non deve superare i 16 mg.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (punteggio Child-Pugh > 9), l'uso di galantamina è controindicato (v. paragrafo 4.3).

Nei pazienti con lieve compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Trattamenti concomitanti

Nei pazienti trattati con potenti inibitori del CYP2D6 o del CYP3A4, si deve considerare una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso specifico di galantamina nella popolazione pediatrica.

Metodo di somministrazione

Le capsule rigide a rilascio prolungato di Reminyl devono essere somministrate per via orale, una volta al giorno, preferibilmente con il cibo. Le capsule devono essere inghiottite intere con un po' di liquido. Le capsule non devono essere masticate o frantumate.

Garantire un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Poiché non ci sono dati disponibili sull'utilizzo di galantamina in pazienti con grave compromissione epatica (punteggio Child-Pugh > 9) e in pazienti con clearance della creatinina < 9 mL/min, La galantamina è controindicata in queste tipologie di pazienti. La galantamina è controindicata nei pazienti che presentano contemporaneamente disfunzioni renali ed epatiche significative.

4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tipi di demenza

Reminyl è indicato per pazienti con demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave. Non sono stati dimostrati i benefici dell'uso di galantamina in pazienti con altre forme di demenza o di compromissione della memoria. In 2 studi clinici della durata di 2 anni in pazienti con la così detta lieve compromissione delle facoltà cognitive (tipologie di compromissione della memoria più lievi, che non soddisfano i criteri della demenza di Alzheimer), la terapia con galantamina non ha dimostrato alcun beneficio né nel rallentare il declino cognitivo, né nel rallentare la conversione clinica a demenza. Il tasso di mortalità nel gruppo trattato con galantamina era significativamente più alto rispetto al gruppo placebo, 14/1026 (1,4%) pazienti nel gruppo galantamina e 3/1022 (0,3%) pazienti nel gruppo placebo. Le morti erano dovute a varie cause. Circa la metà delle morti nel gruppo galantamina sembravano dovute a varie cause di origine vascolare (infarto del miocardio, ictus e morte improvvisa). La rilevanza di questi risultati per il trattamento dei pazienti con demenza di tipo Alzheimer non è nota

In uno studio a lungo termine, randomizzato, controllato verso placebo e condotto su 2045 pazienti con malattia

di Alzheimer da lieve a moderata, non è stato osservato alcun aumento della mortalità nel gruppo tratta con galantamina. Il tasso di mortalità nel gruppo placebo è stato significativamente più alto rispetto al gruppo trattato con galantamina. Ci sono stati 56/1021 (5,5%) decessi nei pazienti trattati con placebo e 33/1024 (3,2%) decessi nei pazienti trattati con galantamina (hazard ratio e intervalli di confidenza al 95% di 0,58 [0,37-0,89]; p = 0,011).

La diagnosi della demenza di Alzheimer deve essere effettuata, secondo le attuali linee guida, da un medico esperto. La terapia con galantamina deve avvenire sotto la supervisione di un medico ed essere iniziata solo nel caso in cui sia disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco.

Reazioni cutanee gravi

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi (sindrome di Stevens-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata) in pazienti trattati con Reminyl (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di informare i pazienti circa i segni di reazioni cutanee gravi e che l'uso di Reminyl deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea.

Monitoraggio del peso

I pazienti con malattia di Alzheimer perdono peso. Il trattamento con inibitori della colinesterasi, inclusa galantamina, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia, è opportuno monitorare il peso corporeo del paziente.

Condizioni che richiedono cautela

Come con altri colinomimetici, la galantamina deve essere somministrata con cautela nelle seguenti condizioni:

Patologie cardiache

A causa della loro azione farmacologica, i colinomimetici possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca, compresi bradicardia e tutti i tipi di blocco del nodo atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.8). La possibilità che questi effetti si verifichino può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "sindrome del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopra-ventricolare, o in quelli che contemporaneamente fanno uso di farmaci che riducono significativamente la frequenza cardiaca, come la digossina ed i beta bloccanti o in pazienti con disturbi elettrolitici non controllati (es. iperkaliemia, ipokaliemia). Deve essere usata cautela nella somministrazione di galantamina in pazienti con malattie cardiovascolari, es. nel periodo immediatamente successivo ad un infarto miocardico, nuova insorgenza di fibrillazione atriale, blocco di conduzione cardiaca di secondo grado o maggiore, angina pectoris instabile o scompenso cardiaco congestizio, specialmente NYHA gruppo III-IV.

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc in pazienti che assumevano dosi terapeutiche di galantamina e casi di torsione di punta in associazione a sovradosaggi (vedere paragrafo 4.9). Galantamina deve quindi essere usata con cautela in pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc, in pazienti trattati con farmaci che influenzano l'intervallo QTc o in pazienti con rilevanti preesistenti malattie cardiache o disturbi elettrolitici.

L'analisi aggregata di studi controllati contro placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina ha mostrato un'augmentata incidenza di alcuni eventi avversi cardiovascolari. (v. paragrafo 4.8)

Patologie gastrointestinali

I pazienti ad aumentato rischio per lo sviluppo di ulcere peptiche, ad esempio quelli con anamnesi di ulcera o

quelli predisposti a questi disturbi, inclusi quelli cui vengono somministrati contemporaneamente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. L'uso di galantamina non è raccomandato nei pazienti con ostruzione gastro-intestinale o in fase di recupero da un intervento di chirurgia gastro-intestinale.

Patologie del sistema nervoso

Sono state segnalate convulsioni con l'uso di galantamina (vedere paragrafo 4.8). I disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer. Un aumento del tono colinergico può peggiorare i sintomi correlati ai disturbi extra-piramidali (vedere paragrafo 4.8).

In un'analisi aggregata di studi controllati contro placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina, eventi cerebrovascolari sono stati osservati in modo non comune (v. paragrafo 4.8 Effetti indesiderati); di questo è necessario tener conto nella somministrazione di galantamina in pazienti con malattie cerebrovascolari.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

I colinomimetici devono essere prescritti con cautela nei pazienti con anamnesi di asma grave o di malattia polmonare ostruttiva o infezioni polmonari in atto (es. polmonite).

Patologie renali ed urinarie

L'uso di galantamina non è raccomandato nei pazienti con ostruzione del flusso urinario o in fase di recupero da un intervento chirurgico alla vescica.

Procedure mediche e chirurgiche

La galantamina, essendo un colinomimetico, può esagerare nel corso dell'anestesia il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico, specialmente nei casi di carenza di pseudocolinesterasi.

Eccipienti di Reminyl capsule a rilascio prolungato

Reminyl capsule a rilascio prolungato contiene saccarosio. I pazienti con affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi -isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

A causa del suo meccanismo d'azione, la galantamina non deve essere somministrata in concomitanza con altri colinomimetici (quali ambenonio, donepezil, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina per via sistemica). La galantamina può potenzialmente antagonizzare l'effetto dei farmaci anticolinergici. In caso di interruzione improvvisa di terapie anticolinergiche quali l'atropina, esiste un potenziale rischio di esacerbazione dell'effetto della galantamina. Come atteso con i colinomimetici, è possibile un'interazione farmacodinamica con i farmaci che riducono in maniera significativa la frequenza cardiaca, quali digossina, beta bloccanti, alcuni agenti di blocco dei canali del calcio e l'amiodarone. Bisogna prestare attenzione con i farmaci potenzialmente in grado di causare torsione di punta. In questi casi bisogna considerare la possibilità di eseguire un ECG.

La galantamina, essendo un colinomimetico, può esagerare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico durante l'anestesia, specialmente nei casi di carenza di pseudocolinesterasi.

Interazioni farmacocinetiche

Nell'eliminazione della galantamina intervengono percorsi metabolici multipli ed escrezione renale. La possibilità di interazioni clinicamente rilevanti è bassa. Tuttavia, il verificarsi di interazioni significative può

assumere rilevanza clinica in singoli casi.

L'assunzione concomitante di cibo rallenta la velocità ma non influenza il grado di assorbimento di galantamina. Si raccomanda di assumere Reminyl con del cibo, per minimizzare gli effetti collaterali di tipo colinergico.

Altri farmaci che influenzano il metabolismo della galantamina

Studi formali di interazione con altri farmaci hanno mostrato un aumento nella biodisponibilità della galantamina pari a circa il 40% in caso di somministrazione concomitante di paroxetina (un potente inibitore del CYP2D6) e al 30% e 12% rispettivamente in caso di terapia concomitante con ketoconazolo ed eritromicina (entrambi inibitori del CYP3A4). Pertanto, all'inizio di un trattamento con potenti inibitori del CYP2D6 (ad esempio: chinidina, paroxetina o fluoxetina) o del CYP3A4 (ad esempio: ketoconazolo o ritonavir) i pazienti possono andare incontro ad un'aumentata incidenza di reazioni avverse di tipo colinergico, soprattutto nausea e vomito. In questi casi, sulla base della tollerabilità, si può considerare una riduzione della dose di mantenimento della galantamina (v. paragrafo 4.2).

La memantina, un antagonista del recettore dell'N-metil-D- aspartato (NMDA), alla dose di 10 mg una volta al giorno per due giorni, seguita da una dose di 10 mg due volte al giorno per 12 giorni, non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo stato stazionario della galantamina (somministrata come Reminyl capsule a rilascio prolungato 16 mg una volta al giorno).

Effetto della galantamina sul metabolismo di altri farmaci

Dosi terapeutiche di galantamina pari a 24 mg/die non hanno avuto effetto sulla cinetica di digossina, sebbene possa esserci un'interazione farmacodinamica (v. anche interazioni farmacodinamiche).

Dosi terapeutiche di galantamina 24 mg/die non hanno avuto effetto sulla cinetica e sul tempo di protrombina del warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione alla galantamina in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (v. paragrafo 5.3). Il farmaco deve essere prescritto con cautela in caso di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la galantamina sia escreta nel latte materno e non sono stati condotti studi clinici in donne che allattano. Pertanto, le donne in terapia con galantamina non devono allattare.

Fertilità

L'effetto di galantamina sulla fertilità umana non è stato valutato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La galantamina ha un effetto lieve o moderato sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I sintomi includono vertigini e sonnolenza, specialmente nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento.

8

Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta i dati ottenuti con Reminyl in otto studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo (N=6.502), cinque studi clinici in aperto (N=1454) e da segnalazioni spontanee post marketing.

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati nausea (21%) e vomito (11%). Si sono verificate

6

principalmente durante i periodi di titolazione, nella maggior parte dei casi sono durate meno di una settimana e la maggioranza dei pazienti ha segnalato un episodio. In questi casi può essere utile la prescrizione di medicinali anti-emetici e un'adeguata assunzione di liquidi.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, il profilo di sicurezza del trattamento con Reminyl capsule a rilascio prolungato in monosomministrazione giornaliera era simile nella frequenza e nelle caratteristiche a quello osservato con le compresse.

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Agenzia Italiana del Farmaco

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	Reazione avversa			
	<u>Frequenza</u>			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Disidratazione	
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni; depressione	Allucinazioni visive; Allucinazioni uditive	
Patologie del sistema nervoso		Sincope; capogiro; tremore; cefalea; sonnolenza; letargia	Parestesia; disgeusia; ipersonnia; crisi epilettiche* disturbi extra-piramidali	
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito	
Patologie cardiache		Bradicardia	Extrasistoli sopraventricolari; blocco atrioventricolare di primo grado; bradicardia sinusale; palpitazioni	<u>Blocco atrioventricolare completo</u>
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione; rossore	
Patologie gastrointestinali	Vomito; nausea	Dolore addominale; dolore all'addome superiore; diarrea; dispepsia; malessere addominale	Conati di vomito	
Patologie epatobiliari				<u>Epatite</u>

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	Reazione avversa			
	<u>Frequenza</u>			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi	Sindrome di Stevens-Johnson; pustolosi esantematica acuta generalizzata ; eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Debolezza muscolare	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento; astenia; malessere		
Esami diagnostici		Diminuzione di peso	Aumento degli enzimi epatici	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute; lacerazioni		

* Effetti di classe che includono convulsioni/crisi epilettiche sono stati segnalati con farmaci antidemenza inibitori dell'acetilcolinesterasi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

È previsto che i segni ed i sintomi in caso di significativo sovradosaggio di galantamina siano simili a quelli riscontrati in caso di sovradosaggio da altri colinomimetici. Questi effetti generalmente coinvolgono il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso parasimpatico e la giunzione neuromuscolare. In aggiunta alla debolezza o fascicolazione muscolare, possono svilupparsi alcuni o tutti i segni di una crisi colinergica: grave nausea, vomito, crampi gastro-intestinali, salivazione, lacrimazione, minzione, defecazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, collasso e convulsioni. L'aumentata debolezza muscolare accompagnata da un'ipersecrezione tracheale e da broncospasmo può condurre alla compromissione delle vie aeree vitali.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di *torsione di punta*, prolungamento del QT, bradicardia, tachicardia ventricolare e breve perdita di coscienza in associazione a sovradosaggio accidentale di galantamina. In un caso nel quale la dose era conosciuta, erano state ingerite in un'unica giornata otto compresse da 4 mg (32 mg totali).

Due ulteriori casi di ingestione accidentale di 32 mg (con nausea, vomito, secchezza delle fauci; nausea, vomito e dolore toracico sottosternale) ed uno di ingestione di 40 mg (con vomito), risoltisi completamente, hanno però reso necessaria una breve ospedalizzazione per osservazione. Un paziente con precedente storia di allucinazioni nei due anni precedenti, al quale erano stati prescritti 24 mg al giorno e che aveva ricevuto per errore 24 mg due volte al giorno per 34 giorni, ha sviluppato allucinazioni che hanno richiesto il ricovero.

Un altro paziente, cui erano stati prescritti 16 mg/die di soluzione orale, e che ha ingerito inavvertitamente 160 mg (40 ml) ha manifestato sudorazione, vomito, bradicardia, ed un'ora più tardi una condizione prossima alla sincope, che hanno richiesto il trattamento ospedaliero. I sintomi si sono risolti in 24 ore.

Trattamento

Come in ogni caso di sovradosaggio, devono essere istituite delle misure generali di supporto. Nei casi gravi, possono essere usati anticolinergici come l'atropina, in quanto antidoto generale ai colinomimetici. Si raccomanda una dose iniziale di 0,5-1 mg per via endovenosa, con dosi successive basate sulla risposta clinica. Poiché le strategie per il trattamento del sovradosaggio sono in continua evoluzione, è consigliabile contattare un centro anti-veleni per stabilire quali sono le ultime raccomandazioni per il trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antidemenza, Codice ATC: N06DA04.

Meccanismo d'azione

La galantamina è un alcaloide terziario, inibitore selettivo, competitivo e reversibile dell'acetilcolinesterasi. In aggiunta, la galantamina aumenta l'azione intrinseca dell'acetilcolina sui recettori nicotinici, probabilmente legandosi ad un sito allosterico del recettore. Di conseguenza, si può ottenere un'augmentata attività nel sistema colinergico associata ad un miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con demenza di tipo Alzheimer.

Studi clinici

REMINYL è stato sviluppato originariamente sotto forma di compresse a rilascio immediato, da somministrare due volte al giorno. Le dosi di galantamina efficaci in questi studi clinici controllati contro placebo della durata di 5-6 mesi erano: 16, 24 e 32 mg al giorno. Tra queste, le dosi di 16 e 24 mg/die, stabilite come le migliori da un punto di vista del rapporto beneficio/rischio, sono le dosi di mantenimento raccomandate. L'efficacia della galantamina è stata dimostrata utilizzando parametri che valutano i 3 principali gruppi di sintomi della malattia ed una scala di valutazione globale: ADAS-Cog/11 (misura della funzione cognitiva basata sulla performance), DAD e ADCS-ADL-Inventory (misura delle normali attività quotidiane sia generali che strumentali), Neuropsychiatric Inventory (NPI, una scala che misura i disturbi comportamentali) ed infine CIBIC-plus (valutazione globale effettuata da un medico indipendente, basata su un'intervista clinica con il paziente ed il "caregiver").

Analisi combinata dei responders basata su un miglioramento di almeno 4 punti nella scala ADAS-Cog/11 a confronto con i valori basali e punteggio CIBIC-plus invariato + migliorato (1-4), e punteggio DAD/ADL invariato + migliorato. V. tabella seguente

Trattamento	Miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale in ADAS-Cog/11 e CIBIC-plus invariato + migliorato							
	Cambiamento in DAD ≥ 0 GAL-USA-1 e GAL-INT-1 (6° mese)				Cambiamento in ADCS/ADL Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (5° mese)			
	N	n(%) di responders	Confronto con placebo		N	n(%) di responders	Confronto con placebo	
		Diff (95%CI)	p-value [†]			Diff (95%CI)	p-value [†]	
<u>Classical ITT</u> [#]								
Placebo	422	21 (5.0)	—	—	273	18 (6.6)	—	—
Gal 16 mg/die	—	—	—	—	266	39 (14.7)	8.1 (3, 13)	0.003
Gal 24 mg/die	424	60 (14.2)	9.2 (5, 13)	<0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3, 14)	0.002
<u>Traditional. LOCF</u> [*]								
Placebo	412	23 (5.6)	—	—	261	17 (6.5)	—	—
Gal 16 mg/die	—	—	—	—	253	36 (14.2)	7.7 (2, 13)	0.005
Gal 24 mg/die	399	58 (14.5)	8.9 (5, 13)	<0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4, 15)	0.001

ITT: Intent to treat

[†] Test CMH per differenze con placebo.

* LOCF: Last Observation Carried Forward.

L'efficacia di Reminyl capsule a rilascio prolungato è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, denominato GAL-INT-10, utilizzando un aumento progressivo della dose in 4 settimane, con schema posologico flessibile di 16 mg o 24 mg/die, per una durata del trattamento di 6 mesi. Come braccio di controllo positivo è stato aggiunto Reminyl compresse a rilascio immediato (Gal-IR). L'efficacia è stata valutata utilizzando i punteggi all'ADAS-cog/11 ed alla CIBIC-plus come criteri di efficacia co-primari, e quelli delle scale ADCS-ADL e NPI come *end-points* secondari. Reminyl capsule a rilascio prolungato (Gal-PR) ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi ADAS-cog/11 rispetto a placebo, ma non differiva in modo statisticamente significativo dal placebo per quanto riguardava il punteggio CIBIC-plus. I risultati del punteggio ADCS-ADL alla 26ma settimana risultavano migliori in modo statisticamente significativo rispetto a placebo.

Analisi combinata dei responders alla 26ma settimana, basata su un miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale all'ADAS-cog/11, Punteggio totale ADL invariato + migliorato (≥ 0) e nessun peggioramento nel punteggio CIBIC-plus (1-4). V. tabella seguente.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR [*]	p-value (Gal-PR [*] vs. Placebo)
	(N = 245)	(N = 225)	(N = 238)	
Risposta combinata: n (%)	20 (8.2)	43 (19.1)	38 (16.0)	0.008

[†] Immediate-release tablets = compresse a rilascio immediato

* Prolonged-release capsules = capsule a rilascio prolungato

Demenza vascolare o malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare

I risultati di uno studio in doppio cieco, controllato contro placebo, della durata di 26 settimane, nel quale sono stati inclusi pazienti con demenza vascolare e pazienti con malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare (“demenza mista”) indicano che l’effetto sintomatico della galantamina è mantenuto nei pazienti con malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare. (vedere paragrafo 4.4).

In un’analisi post hoc per sottogruppi, non si è osservato un effetto statisticamente significativo nel gruppo di pazienti con sola demenza vascolare

In un secondo studio controllato contro placebo della durata di 26 settimane in pazienti con probabile demenza vascolare, non è stato dimostrato un beneficio clinico del trattamento con galantamina

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La galantamina è un composto alcalino con una costante di ionizzazione (pKa 8,2). È leggermente lipofilo e presenta un coefficiente di partizione (Log P) tra n-ottanolo/soluzione tampone (pH 12) di 1,09. La solubilità in acqua (pH 6) è di 31 mg/mL. La galantamina possiede 3 centri chirali; l’enantiomero che si forma naturalmente è la S, R, S. La galantamina viene parzialmente metabolizzata da vari citocromi, soprattutto CYP2D6 e CYP3A4. Alcuni dei metaboliti formati durante la degradazione della galantamina hanno mostrato attività *in vitro* ma non hanno alcuna importanza *in vivo*.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta della galantamina è elevata: $88,5 \pm 5,4\%$. Reminyl capsule a rilascio prolungato sono bioequivalenti alle compresse a rilascio immediato da assumere due volte al giorno, per quanto riguarda i valori di AUC_{24 ore} e C_{min}.

Il valore C_{max} viene raggiunto dopo 4,4 ore ed è inferiore del 24% circa rispetto a quello delle compresse. Il cibo non ha alcun effetto significativo sull’AUC delle capsule a rilascio prolungato. La C_{max} risultava aumentata di circa il 12% ed il T_{max} di circa 30 minuti quando la capsula veniva somministrata dopo aver assunto del cibo.

In ogni caso, si ritiene che questi cambiamenti possano difficilmente essere significativi da un punto di vista clinico.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è di 175 L. Il legame alle proteine plasmatiche è basso, 18%.

Biotrasformazione

Fino al 75 % della galantamina assunta viene eliminata dopo metabolizzazione. Studi *in vitro* indicano che il CYP2D6 è coinvolto nella formazione di O-desmetilgalantamina ed il CYP3A4 nella formazione di galantamina N-ossido. I livelli di escrezione della radioattività totale nelle urine e nelle feci non risultano differenti tra metabolizzatori lenti e rapidi riguardo al CYP2D6. La maggior parte della radioattività nel plasma di metabolizzatori lenti e rapidi è rappresentata da galantamina imm modificata e dal suo coniugato glucuronide. Dopo somministrazione di una singola dose nessuno dei metaboliti attivi di galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina ed O-desmetil-norgalantamina) è stato rilevato in forma non coniugata nel plasma dei metabolizzatori lenti e rapidi. La norgalantamina è rilevabile nel plasma dei pazienti dopo dosi multiple, ma non rappresenta più del 10% dei livelli di galantamina. Studi *in vitro* indicano che il potenziale di inibizione della galantamina nei confronti delle principali forme di citocromi umani P450 è molto basso.

Eliminazione

La concentrazione plasmatica di galantamina diminuisce in maniera bi-esponenziale, con un’emivita terminale

nell'ordine delle 8-10 ore nei soggetti sani. La clearance caratteristica dopo somministrazione orale nella popolazione target è pari a circa 200 mL/min con una variabilità interindividuale del 30%, come ricavato dall'analisi della popolazione con le compresse a rilascio immediato. Sette giorni dopo la somministrazione orale di una singola dose da 4 mg di ³H-galantamina, il 90-97% della radioattività si ritrova nelle urine ed il 2,2-6,3 % nelle feci.

Dopo infusione endovenosa e somministrazione orale, il 18-22% della dose viene escreto come galantamina immodificata nelle urine in 24 ore, con una clearance renale di 68,4 ±22,0 mL/min, che rappresenta il 20-25% della clearance plasmatica totale.

Linearità della dose

La farmacocinetica della galantamina come Reminyl capsule a rilascio prolungato è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi studiato: 8–24 mg una volta al giorno nell'anziano e nel giovane.

Caratteristiche nei pazienti con malattia di Alzheimer

I dati ottenuti da studi clinici condotti sui pazienti indicano che le concentrazioni plasmatiche di galantamina nei pazienti con malattia di Alzheimer sono maggiori del 30-40% rispetto a quelle nei giovani volontari sani, soprattutto a causa dell'età avanzata e della ridotta funzionalità renale. Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione, la clearance nelle donne è inferiore del 20% rispetto a quella negli uomini.

La clearance di galantamina nei metabolizzatori lenti attraverso il CYP2D6 è inferiore del 25% circa rispetto ai metabolizzatori rapidi, ma non si osserva bimodalità nella popolazione. Pertanto, lo stato metabolico del paziente non è considerato clinicamente rilevante nella popolazione globale.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'eliminazione di galantamina diminuisce al diminuire della clearance della creatinina, come si è osservato in uno studio condotto in soggetti con compromissione renale. Le concentrazioni plasmatiche minime e di picco non sono aumentate nei pazienti con clearance della creatinina ≥ 9 mL/min, rispetto a quelle nei pazienti con Alzheimer.

Pertanto, non è atteso un aumento negli eventi avversi, né sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica della galantamina nei soggetti con lieve compromissione epatica (punteggio Child-Pugh pari a 5-6) è paragonabile a quella nei soggetti sani. Nei pazienti con compromissione epatica di grado moderato (punteggio Child-Pugh pari a 7-9), l'AUC e l'emivita di galantamina sono aumentate del 30% circa (vedere paragrafo 4.2).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata osservata alcuna apparente correlazione tra concentrazioni plasmatiche medie e parametri di efficacia (es: cambiamenti nelle scale ADAS-Cog11 e CIBIC-plus al 6° mese) negli ampi studi di fase III condotti con uno schema posologico di 12 e 16 mg 2 volte al giorno.

Le concentrazioni plasmatiche nei pazienti andati incontro a sincope erano all'interno dello stesso range rispetto a quelle degli altri pazienti trattati alla stessa dose.

L'incidenza di nausea è correlata a concentrazioni di picco plasmatiche più elevate (v. paragrafo 4.5).

3 **Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e potenziale cancerogeno.

Gli studi di tossicità della riproduzione hanno mostrato un leggero ritardo nello sviluppo nei ratti e nei conigli, a dosi inferiori rispetto alla soglia di tossicità per le femmine in gravidanza.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

1 **Elenco degli eccipienti**

Granuli a rilascio prolungato

Dietile ftalato
Etilcellulosa
Ipromellosa
Macrogol 400
Amido di mais
Saccarosio

Capsule

Gelatina
Titanio diossido (E171)

Le capsule da 16 mg contengono inoltre ferro ossido rosso (E172).

Inchiostro

Gomma lacca
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)

2 **Incompatibilità**

Non pertinente.

6.3 **Periodo di validità**

2 anni.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

5 Natura e contenuto del contenitore

28 capsule rigide a rilascio prolungato da 8 mg (blister PVC-PE-PVDC/Alluminio) e 28 capsule rigide a rilascio prolungato da 16 mg (blister PVC-PE-PVDC/Alluminio).

6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 Cologno Monzese (MI)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

REMINYL "8 mg + 16 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC
034752218

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: febbraio 2010
Data del rinnovo più recente: giugno 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REMINYL 8 mg capsule rigide a rilascio prolungato
REMINYL 16 mg capsule rigide a rilascio prolungato
REMINYL 24 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 8 mg contiene 8 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato)
Ogni capsula da 16 mg contiene 16 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato)
Ogni capsula da 24 mg contiene 24 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato)

Eccipienti con effetti noti:

capsule da 8 mg: saccarosio 59 mg

capsule da 16 mg: saccarosio 117 mg

capsule da 24 mg: saccarosio 176 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

Capsule da 8 mg: capsule bianche, opache, rigide, di dimensione 4, con l'iscrizione "G8", contenenti granuli di colore bianco-biancastro.

Capsule da 16 mg: capsule rosa, opache, rigide, di dimensione 2, con l'iscrizione "G16", contenenti granuli di colore bianco-biancastro.

Capsule da 24 mg: capsule color caramello, opache, rigide, di dimensione 1, con l'iscrizione "G24", contenenti granuli di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

1 Indicazioni terapeutiche

Reminyl è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/Anziani

Prima di iniziare il trattamento

La diagnosi di probabile demenza di tipo Alzheimer deve essere adeguatamente confermata sulla base delle attuali linee guida cliniche (v. paragrafo 4.4).

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 8 mg/die per 4 settimane.

Dose di mantenimento

La tollerabilità ed il dosaggio di galantamina devono essere rivalutati ad intervalli regolari, preferibilmente entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Successivamente, il beneficio clinico di galantamina e la tollerabilità del

paziente al trattamento devono essere rivalutati periodicamente secondo le attuali linee guida cliniche. La terapia di mantenimento può essere continuata finché i benefici terapeutici sono favorevoli ed il paziente tollera il trattamento con galantamina. La sospensione del trattamento con galantamina deve essere presa in considerazione quando l'effetto terapeutico non è più evidente o se il paziente non tollera il trattamento.

La dose iniziale di mantenimento è di 16 mg/die; i pazienti devono essere mantenuti a 16 mg/die per almeno 4 settimane.

L'aumento della dose di mantenimento a 24 mg/die deve essere preso in considerazione, per ciascun paziente, dopo un'appropriata valutazione che tenga conto del beneficio terapeutico e della tollerabilità.

Per quei pazienti che non mostrano un'augmentata risposta o che non tollerano la dose di 24 mg/die, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose a 16 mg/die.

Interruzione del trattamento

Non si osserva effetto "di rimbalzo" in seguito all'interruzione improvvisa del trattamento (ad esempio, in preparazione ad un intervento chirurgico).

Passaggio a Reminyl capsule a rilascio prolungato da Reminyl compresse o Reminyl soluzione orale

Si raccomanda di somministrare ai pazienti la stessa dose giornaliera totale di galantamina. I pazienti che passano alla mono-somministrazione giornaliera devono assumere la loro ultima dose di Reminyl compresse o soluzione orale alla sera ed iniziare Reminyl capsule a rilascio prolungato una volta al giorno il mattino seguente.

Compromissione renale

Le concentrazioni plasmatiche di galantamina possono essere aumentate nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con una clearance della creatinina ≥ 9 mL/min, non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

L'uso della galantamina è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 9 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Le concentrazioni plasmatiche di galantamina possono risultare aumentate nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado moderato (punteggio Child-Pugh 7-9), sulla base di modelli farmacocinetici, si raccomanda di iniziare il trattamento con una capsula a rilascio prolungato da 8 mg a giorni alterni, preferibilmente al mattino, per 1 settimana. Successivamente, i pazienti devono continuare il trattamento assumendo 8 mg una volta al giorno per 4 settimane. In questa tipologia di pazienti, la dose giornaliera non deve superare i 16 mg.

Nei pazienti con grave compromissione epatica (punteggio Child-Pugh > 9), l'uso di galantamina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con lieve compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Trattamenti concomitanti

Nei pazienti trattati con potenti inibitori del CYP2D6 o del CYP3A4, si deve considerare una riduzione delle dosi (v. paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso specifico di galantamina nella popolazione pediatrica.

Metodo di somministrazione

Le capsule rigide a rilascio prolungato di Reminyl devono essere somministrate per via orale, una volta al giorno, preferibilmente con il cibo. Le capsule devono essere inghiottite intere con un po' di liquido. Le capsule non devono essere masticate o frantumate.

Garantire un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Poiché non ci sono dati disponibili sull'utilizzo di galantamina in pazienti con grave compromissione epatica (punteggio Child-Pugh > 9) e in pazienti con clearance della creatinina < 9 mL/min, la galantamina è controindicata in queste tipologie di pazienti. La galantamina è controindicata nei pazienti che presentano contemporaneamente disfunzioni renali ed epatiche significative.

4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tipi di demenza

Reminyl è indicato per pazienti con demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave. Non sono stati dimostrati i benefici dell'uso di galantamina in pazienti con altre forme di demenza o di compromissione della memoria. In 2 studi clinici della durata di 2 anni in pazienti con la così detta lieve compromissione delle facoltà cognitive (tipologie di compromissione della memoria più lievi, che non soddisfano i criteri della demenza di Alzheimer), la terapia con galantamina non ha dimostrato alcun beneficio né nel rallentare il declino cognitivo, né nel rallentare la conversione clinica a demenza. Il tasso di mortalità nel gruppo trattato con galantamina era significativamente più alto rispetto al gruppo placebo, 14/1026 (1,4%) pazienti nel gruppo galantamina e 3/1022 (0,3%) pazienti nel gruppo placebo. Le morti erano dovute a varie cause. Circa la metà delle morti nel gruppo galantamina sembravano dovute a varie cause di origine vascolare (infarto del miocardio, ictus e morte improvvisa). La rilevanza di questi risultati per il trattamento dei pazienti con demenza di tipo Alzheimer non è nota.

In uno studio a lungo termine, randomizzato, controllato verso placebo e condotto su 2.045 pazienti con malattia di Alzheimer da lieve a moderata, non è stato osservato alcun aumento della mortalità nel gruppo trattato con galantamina. Il tasso di mortalità nel gruppo placebo è stato significativamente più alto rispetto al gruppo trattato con galantamina. Ci sono stati 56/1.021 (5,5%) decessi nei pazienti trattati con placebo e 33/1024 (3,2%) decessi nei pazienti trattati con galantamina (hazard ratio e intervalli di confidenza al 95% di 0,58 [0,37-0,89]; p = 0,011).

La diagnosi della demenza di Alzheimer deve essere effettuata, secondo le attuali linee guida, da un medico esperto. La terapia con galantamina deve avvenire sotto la supervisione di un medico ed essere iniziata solo nel

caso in cui sia disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco.

Reazioni cutanee gravi

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi (sindrome di Stevens-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata) in pazienti trattati con Reminyl (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di informare i pazienti circa i segni di reazioni cutanee gravi e che l'uso di Reminyl deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea.

Monitoraggio del peso

I pazienti con malattia di Alzheimer perdono peso. Il trattamento con inibitori della colinesterasi, inclusa galantamina, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia, è opportuno monitorare il peso corporeo del paziente.

Condizioni che richiedono cautela

Come con altri colinomimetici, la galantamina deve essere somministrata con cautela nelle seguenti condizioni:

Patologie cardiache

A causa della loro azione farmacologica, i colinomimetici possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca, compresi bradicardia e tutti i tipi di blocco del nodo atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.8). La possibilità che questi effetti si verificano può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "sindrome del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, o in quelli che contemporaneamente fanno uso di farmaci che riducono significativamente la frequenza cardiaca, come la digossina ed i beta bloccanti o in pazienti con disturbi elettrolitici non controllati (es. iperkaliemia, ipokaliemia).

Deve essere usata cautela nella somministrazione di galantamina in pazienti con malattie cardiovascolari, es. nel periodo immediatamente successivo ad un infarto miocardico, nuova insorgenza di fibrillazione atriale, blocco di conduzione cardiaca di secondo grado o maggiore, angina pectoris instabile o scompenso cardiaco congestizio, specialmente NYHA gruppo III-IV.

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc in pazienti che assumevano dosi terapeutiche di galantamina e casi di torsione di punta in associazione a sovradosaggi (vedere paragrafo 4.9). Galantamina deve quindi essere usata con cautela in pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc, in pazienti trattati con farmaci che influenzano l'intervallo QTc o in pazienti con rilevanti preesistenti malattie cardiache o disturbi elettrolitici.

L'analisi aggregata di studi controllati contro placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina ha mostrato un'umentata incidenza di alcuni eventi avversi cardiovascolari. (v. paragrafo 4.8)

Patologie gastrointestinali

I pazienti ad aumentato rischio per lo sviluppo di ulcere peptiche, ad esempio quelli con anamnesi di ulcera o quelli predisposti a questi disturbi, inclusi quelli cui vengono somministrati contemporaneamente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. L'uso di galantamina non è raccomandato nei pazienti con ostruzione gastro-intestinale o in fase di recupero da un intervento di chirurgia gastro-intestinale.

Patologie del sistema nervoso

Sono state segnalate convulsioni con l'uso di galantamina (vedere paragrafo 4.8). I disturbi convulsivi possono

anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer. Un aumento del tono colinergico può peggiorare i sintomi correlati ai disturbi extra-piramidali (vedere paragrafo 4.8).

In un'analisi aggregata di studi controllati contro placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina, eventi cerebrovascolari sono stati osservati in modo non comune (v. paragrafo 4.8); di questo è necessario tener conto nella somministrazione di galantamina in pazienti con malattie cerebrovascolari.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

I colinomimetici devono essere prescritti con cautela nei pazienti con anamnesi di asma grave o di malattia polmonare ostruttiva o infezioni polmonari in atto (es. polmonite).

Patologie renali ed urinarie

L'uso di galantamina non è raccomandato nei pazienti con ostruzione del flusso urinario o in fase di recupero da un intervento chirurgico alla vescica.

Procedure mediche e chirurgiche

La galantamina, essendo un colinomimetico, può esagerare nel corso dell'anestesia il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico, specialmente nei casi di carenza di pseudocolinesterasi.

Eccipienti di Reminyl capsule a rilascio prolungato

Reminyl capsule a rilascio prolungato contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi -isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

A causa del suo meccanismo d'azione, la galantamina non deve essere somministrata in concomitanza con altri colinomimetici (quali ambenonio, donepezil, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina per via sistemica). La galantamina può potenzialmente antagonizzare l'effetto dei farmaci anticolinergici. In caso di interruzione improvvisa di terapie anticolinergiche quali l'atropina, esiste un potenziale rischio di esacerbazione dell'effetto della galantamina. Come atteso con i colinomimetici, è possibile un'interazione farmacodinamica con i farmaci che riducono in maniera significativa la frequenza cardiaca, quali digossina, beta bloccanti, alcuni agenti di blocco dei canali del calcio e l'amiodarone. Bisogna prestare attenzione con i farmaci potenzialmente in grado di causare torsione di punta. In questi casi bisogna considerare la possibilità di eseguire un ECG.

La galantamina, essendo un colinomimetico, può esagerare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico durante l'anestesia, specialmente nei casi di carenza di pseudocolinesterasi.

Interazioni farmacocinetiche

Nell'eliminazione della galantamina intervengono percorsi metabolici multipli ed escrezione renale. La possibilità di interazioni clinicamente rilevanti è bassa. Tuttavia, il verificarsi di interazioni significative può assumere rilevanza clinica in singoli casi.

L'assunzione concomitante di cibo rallenta la velocità ma non influenza il grado di assorbimento di galantamina. Si raccomanda di assumere Reminyl con del cibo, per minimizzare gli effetti collaterali di tipo colinergico.

Altri farmaci che influenzano il metabolismo della galantamina

Studi formali di interazione con altri farmaci hanno mostrato un aumento nella biodisponibilità della

galantamina pari a circa il 40% in caso di somministrazione concomitante di paroxetina (un potente inibitore del CYP2D6) e al 30% e 12% rispettivamente in caso di terapia concomitante con ketoconazolo ed eritromicina (entrambi inibitori del CYP3A4). Pertanto, all'inizio di un trattamento con potenti inibitori del CYP2D6 (ad esempio: chinidina, paroxetina o fluoxetina) o del CYP3A4 (ad esempio: ketoconazolo o ritonavir) i pazienti possono andare incontro ad un' aumentata incidenza di reazioni avverse di tipo colinergico, soprattutto nausea e vomito. In questi casi, sulla base della tollerabilità, si può considerare una riduzione della dose di mantenimento della galantamina (v. paragrafo 4.2).

La memantina, un antagonista del recettore dell'N-metil-D- aspartato (NMDA), alla dose di 10 mg una volta al giorno per due giorni, seguita da una dose di 10 mg due volte al giorno per 12 giorni, non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo stato stazionario della galantamina (somministrata come Reminyl capsule a rilascio prolungato 16 mg una volta al giorno).

Effetto della galantamina sul metabolismo di altri farmaci

Dosi terapeutiche di galantamina pari a 24 mg/die non hanno avuto effetto sulla cinetica di digossina, sebbene possa esserci un' interazione farmacodinamica (v. anche interazioni farmacodinamiche).

Dosi terapeutiche di galantamina 24 mg/die non hanno avuto effetto sulla cinetica e sul tempo di protrombina del warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione alla galantamina in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (v. paragrafo 5.3). Il farmaco deve essere prescritto con cautela in caso di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la galantamina sia escreta nel latte materno e non sono stati condotti studi clinici in donne che allattano. Pertanto, le donne in terapia con galantamina non devono allattare.

Fertilità

L'effetto della galantamina sulla fertilità umana non è stato valutato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La galantamina ha un effetto lieve o moderato sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I sintomi includono vertigini e sonnolenza, specialmente nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento.

8 Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta i dati ottenuti con Reminyl in otto studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo (N=6.502), cinque studi clinici in aperto (N=1.454) e da segnalazioni spontanee post marketing.

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati nausea (21%) e vomito (11%). Si sono verificate principalmente durante i periodi di titolazione nella maggior parte dei casi sono durate meno di una settimana e la maggioranza dei pazienti ha segnalato un episodio. In questi casi può essere utile la prescrizione di medicinali anti-emetici e un' adeguata assunzione di liquidi.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, il profilo di sicurezza del trattamento

con Reminyl capsule a rilascio prolungato in mono-somministrazione giornaliera era simile nella frequenza e nelle caratteristiche a quello osservato con le compresse.

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa			
	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Disidratazione	
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni; depressione	Allucinazioni visive; allucinazioni uditive	
Patologie del sistema nervoso		Sincope; capogiro; tremore; cefalea; sonnolenza; letargia	Parestesia; disgeusia; ipersonnia; crisi epilettiche* disturbi extra-piramidali	
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito	
Patologie cardiache		Bradicardia	Extrasistoli sopraventricolari; blocco atrioventricolare di primo grado; bradicardia sinusale; palpitazioni	Blocco atrioventricolare completo
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione; rossore	
Patologie gastrointestinali	Vomito, nausea	Dolore addominale; dolore all'addome superiore; diarrea; dispepsia; malessere addominale	Conati di vomito	
Patologie epatobiliari				Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi	Sindrome di Stevens-Johnson; pustolosi esantematica acuta generalizzata; eritema multiforme

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa			
	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Debolezza muscolare	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		<u>Affaticamento;</u> <u>astenia; malessere</u>		
Esami diagnostici		<u>Diminuzione di peso</u>	<u>Aumento degli enzimi epatici</u>	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		<u>Cadute;</u> <u>lacerazioni</u>		

* Effetti di classe che includono convulsioni/crisi epilettiche sono stati segnalati con farmaci antidemenza inibitori dell'acetilcolinesterasi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

È previsto che i segni ed i sintomi in caso di significativo sovradosaggio di galantamina siano simili a quelli riscontrati in caso di sovradosaggio da altri colinomimetici. Questi effetti generalmente coinvolgono il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso parasimpatico e la giunzione neuromuscolare. In aggiunta alla debolezza o fascicolazione muscolare, possono svilupparsi alcuni o tutti i segni di una crisi colinergica: grave nausea, vomito, crampi gastro-intestinali, salivazione, lacrimazione, minzione, defecazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, collasso e convulsioni. L'aumentata debolezza muscolare accompagnata da un'ipersecrezione tracheale e da broncospasmo può condurre alla compromissione delle vie aeree vitali.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di *torsione di punta*, prolungamento del QT, bradicardia, tachicardia ventricolare e breve perdita di coscienza in associazione a sovradosaggio accidentale di galantamina. In un caso nel quale la dose era conosciuta, erano state ingerite in un'unica giornata otto compresse da 4 mg (32 mg totali).

Due ulteriori casi di ingestione accidentale di 32 mg (con nausea, vomito, secchezza delle fauci; nausea, vomito e dolore toracico sottosternale) ed uno di ingestione di 40 mg (con vomito), risoltisi completamente, hanno però reso necessaria una breve ospedalizzazione per osservazione. Un paziente con precedente storia di allucinazioni

nei due anni precedenti, al quale erano stati prescritti 24 mg al giorno e che aveva ricevuto per errore 24 mg due volte al giorno per 34 giorni, ha sviluppato allucinazioni che hanno richiesto il ricovero.

Un altro paziente, cui erano stati prescritti 16 mg/die di soluzione orale, e che ha ingerito inavvertitamente 160 mg (40 mL) ha manifestato sudorazione, vomito, bradicardia, ed un'ora più tardi una condizione prossima alla sincope, che hanno richiesto il trattamento ospedaliero. I sintomi si sono risolti in 24 ore.

Trattamento

Come in ogni caso di sovradosaggio, devono essere istituite delle misure generali di supporto. Nei casi gravi, possono essere usati anticolinergici come l'atropina, in quanto antidoto generale ai colinomimetici. Si raccomanda una dose iniziale di 0,5-1 mg per via endovenosa, con dosi successive basate sulla risposta clinica.

Poiché le strategie per il trattamento del sovradosaggio sono in continua evoluzione, è consigliabile contattare un centro anti-veleni per stabilire quali sono le ultime raccomandazioni per il trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antidemenza

Codice ATC: N06DA04.

Meccanismo d'azione

La galantamina è un alcaloide terziario, inibitore selettivo, competitivo e reversibile dell'acetilcolinesterasi. In aggiunta, la galantamina aumenta l'azione intrinseca dell'acetilcolina sui recettori nicotinici, probabilmente legandosi ad un sito allosterico del recettore. Di conseguenza, si può ottenere un'aumentata attività nel sistema colinergico associata ad un miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con demenza di tipo Alzheimer.

Studi clinici

REMINYL è stato sviluppato originariamente sotto forma di compresse a rilascio immediato, da somministrare due volte al giorno. Le dosi di galantamina efficaci in questi studi clinici controllati contro placebo della durata di 5-6 mesi erano: 16, 24 e 32 mg al giorno. Tra queste, le dosi di 16 e 24 mg/die, stabilite come le migliori da un punto di vista del rapporto beneficio/rischio, sono le dosi di mantenimento raccomandate. L'efficacia della galantamina è stata dimostrata utilizzando parametri che valutano i 3 principali gruppi di sintomi della malattia ed una scala di valutazione globale: ADAS-Cog/11 (misura della funzione cognitiva basata sulla performance), DAD e ADCS-ADL-Inventory (misura delle normali attività quotidiane sia generali che strumentali), Neuropsychiatric Inventory (NPI, una scala che misura i disturbi comportamentali) ed infine CIBIC-plus (valutazione globale effettuata da un medico indipendente, basata su un'intervista clinica con il paziente ed il "caregiver").

Analisi combinata dei responders basata su un miglioramento di almeno 4 punti nella scala ADAS-Cog/11 a confronto con i valori basali e punteggio CIBIC-plus invariato + migliorato (1-4), e punteggio DAD/ADL invariato + migliorato. V. tabella seguente

	Miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale in ADAS-Cog/11 e CIBIC-plus invariato + migliorato	
	Cambiamento in DAD ≥ 0 GAL-USA-1 e GAL-INT-1 (6° mese)	Cambiamento in ADCS/ADLInventory ≥ 0 GAL-USA-10 (5° mese)

Trattamento	N	n(%) di responders	Confronto con placebo		N	n (%) di responders	Confronto con placebo	
			Diff (95%CI)	p-value [†]			Diff (95%CI)	p-value [†]
<u>Classical ITT[#]</u>								
Placebo	422	21 (5.0)	—	—	273	18 (6.6)	—	—
Gal 16 mg/die	—	—	—	—	266	39 (14.7)	8.1 (3, 13)	0.003
Gal 24 mg/die	424	60 (14.2)	9.2 (5, 13)	<0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3, 14)	0.002
<u>Traditional LOCF*</u>								
Placebo	412	23 (5.6)	—	—	261	17 (6.5)	—	—
Gal 16 mg/die	—	—	—	—	253	36 (14.2)	7.7 (2, 13)	0.005
Gal 24 mg/die	399	58 (14.5)	8.9 (5, 13)	<0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4, 15)	0.001

#ITT: Intent to treat

† Test CMH per differenze con placebo.

*LOCF: Last Observation Carried Forward.

L'efficacia di Reminyl capsule a rilascio prolungato è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, denominato GAL-INT-10, utilizzando un aumento progressivo della dose in 4 settimane, con schema posologico flessibile di 16 mg o 24 mg/die, per una durata del trattamento di 6 mesi. Come braccio di controllo positivo è stato aggiunto Reminyl compresse a rilascio immediato (Gal-IR). L'efficacia è stata valutata utilizzando i punteggi all'ADAS-cog/11 ed alla CIBIC-plus come criteri di efficacia co-primari, e quelli delle scale ADCS-ADL e NPI come end-points secondari. Reminyl capsule a rilascio prolungato (Gal-PR) ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi ADAS-cog/11 rispetto a placebo, ma non differiva in modo statisticamente significativo dal placebo per quanto riguardava il punteggio CIBIC-plus. I risultati del punteggio ADCS-ADL alla 26ma settimana risultavano migliori in modo statisticamente significativo rispetto a placebo.

Analisi combinata dei responders alla 26ma settimana, basata su un miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale all'ADAS-cog/11, Punteggio totale ADL invariato + migliorato (≥0) e nessun peggioramento nel punteggio CIBIC-plus (1-4). V. tabella seguente.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p-value (Gal-PR* vs. Placebo)
	(N = 245)	(N = 225)	(N = 238)	
Risposta combinata: n (%)	20 (8.2)	43 (19.1)	38 (16.0)	0.008

† Immediate-release tablets = compresse a rilascio immediato

* Prolonged-release capsules = capsule a rilascio prolungato

Demenza vascolare o malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare

I risultati di uno studio in doppio cieco, controllato contro placebo, della durata di 26 settimane, nel quale sono stati inclusi pazienti con demenza vascolare e pazienti con malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare ("demenza mista") indicano che l'effetto sintomatico della galantamina è mantenuto nei pazienti con malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare. (v. paragrafo 4.4).

In un'analisi post hoc per sottogruppi, non si è osservato un effetto statisticamente significativo nel gruppo di

pazienti con sola demenza vascolare.

In un secondo studio controllato contro placebo della durata di 26 settimane in pazienti con probabile demenza vascolare, non è stato dimostrato un beneficio clinico del trattamento con galantamina

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La galantamina è un composto alcalino con una costante di ionizzazione (pKa 8,2). È leggermente lipofilo e presenta un coefficiente di partizione (Log P) tra n-ottanolo/soluzione tampone (pH 12) di 1,09. La solubilità in acqua (pH 6) è di 31 mg/mL. La galantamina possiede 3 centri chirali; l'enantiomero che si forma naturalmente è la S, R, S. La galantamina viene parzialmente metabolizzata da vari citocromi, soprattutto CYP2D6 e CYP3A4. Alcuni dei metaboliti formati durante la degradazione della galantamina hanno mostrato attività in vitro ma non hanno alcuna importanza in vivo.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta della galantamina è elevata: $88,5 \pm 5,4\%$. Reminyl capsule a rilascio prolungato sono bioequivalenti alle compresse a rilascio immediato da assumere due volte al giorno, per quanto riguarda i valori di AUC_{24 ore} e C_{min}.

Il valore C_{max} viene raggiunto dopo 4,4 ore ed è inferiore del 24% circa rispetto a quello delle compresse. Il cibo non ha alcun effetto significativo sull'AUC delle capsule a rilascio prolungato. La C_{max} risultava aumentata di circa il 12% ed il T_{max} di circa 30 minuti quando la capsula veniva somministrata dopo aver assunto del cibo.

In ogni caso, si ritiene che questi cambiamenti possano difficilmente essere significativi da un punto di vista clinico.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è di 175 l. Il legame alle proteine plasmatiche è basso, 18%.

Biotrasformazione

Fino al 75 % della galantamina assunta viene eliminata dopo metabolizzazione. Studi in vitro indicano che il CYP2D6 è coinvolto nella formazione di O-desmetilgalantamina ed il CYP3A4 nella formazione di galantamina N-ossido. I livelli di escrezione della radioattività totale nelle urine e nelle feci non risultano differenti tra metabolizzatori lenti e rapidi riguardo al CYP2D6. La maggior parte della radioattività nel plasma di metabolizzatori lenti e rapidi è rappresentata da galantamina immodificata e dal suo coniugato glucuronide. Dopo somministrazione di una singola dose nessuno dei metaboliti attivi di galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina ed O-desmetil-norgalantamina) è stato rilevato in forma non coniugata nel plasma dei metabolizzatori lenti e rapidi. La norgalantamina è rilevabile nel plasma dei pazienti dopo dosi multiple, ma non rappresenta più del 10% dei livelli di galantamina. Studi in vitro indicano che il potenziale di inibizione della galantamina nei confronti delle principali forme di citocromi umani P450 è molto basso.

Eliminazione

La concentrazione plasmatica di galantamina diminuisce in maniera bi-esponenziale, con un'emivita terminale nell'ordine delle 8-10 ore nei soggetti sani. La clearance caratteristica dopo somministrazione orale nella popolazione target è pari a circa 200 mL/min con una variabilità interindividuale del 30%, come ricavato dall'analisi della popolazione con le compresse a rilascio immediato. Sette giorni dopo la somministrazione orale di una singola dose da 4 mg di 3H-galantamina, il 90-97% della radioattività si ritrova nelle urine ed il 2,2-6,3 % nelle feci.

Dopo infusione endovenosa e somministrazione orale, il 18-22% della dose viene escreto come galantamina immodificata nelle urine in 24 ore, con una clearance renale di $68,4 \pm 22,0$ mL/min, che rappresenta il 20-25%

della clearance plasmatica totale.

Linearità della dose

La farmacocinetica della galantamina come Reminyl capsule a rilascio prolungato è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi studiato: 8–24 mg una volta al giorno nell'anziano e nel giovane.

Caratteristiche nei pazienti con malattia di Alzheimer

I dati ottenuti da studi clinici condotti sui pazienti indicano che le concentrazioni plasmatiche di galantamina nei pazienti con malattia di Alzheimer sono maggiori del 30-40% rispetto a quelle nei giovani volontari sani, soprattutto a causa dell'età avanzata e della ridotta funzionalità renale. Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione, la clearance nelle donne è inferiore del 20% rispetto a quella negli uomini.

La clearance di galantamina nei metabolizzatori lenti attraverso il CYP2D6 è inferiore del 25% circa rispetto ai metabolizzatori rapidi, ma non si osserva bimodalità nella popolazione. Pertanto, lo stato metabolico del paziente non è considerato clinicamente rilevante nella popolazione globale.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'eliminazione di galantamina diminuisce al diminuire della clearance della creatinina, come si è osservato in uno studio condotto in soggetti con compromissione renale. Le concentrazioni plasmatiche minime e di picco non sono aumentate nei pazienti con clearance della creatinina ≥ 9 mL/min, rispetto a quelle nei pazienti con Alzheimer.

Pertanto, non è atteso un aumento negli eventi avversi, né sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica della galantamina nei soggetti con lieve compromissione della funzionalità epatica (punteggio Child-Pugh pari a 5-6) è paragonabile a quella nei soggetti sani. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado moderato (punteggio Child-Pugh pari a 7-9), l'AUC e l'emivita di galantamina sono aumentate del 30% circa (v. paragrafo 4.2).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata osservata alcuna apparente correlazione tra concentrazioni plasmatiche medie e parametri di efficacia (es: cambiamenti nelle scale ADAS-Cog11 e CIBIC-plus al 6° mese) negli ampi studi di fase III condotti con uno schema posologico di 12 e 16 mg 2 volte al giorno.

Le concentrazioni plasmatiche nei pazienti andati incontro a sincope erano all'interno dello stesso range rispetto a quelle degli altri pazienti trattati alla stessa dose.

L'incidenza di nausea è correlata a concentrazioni di picco plasmatiche più elevate (v. paragrafo 4.5).

3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e potenziale cancerogeno.

Gli studi di tossicità della riproduzione hanno mostrato un leggero ritardo nello sviluppo nei ratti e nei conigli, a

dosi inferiori rispetto alla soglia di tossicità per le femmine in gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

1 Elenco degli eccipienti

Granuli a rilascio prolungato

Dietile ftalato
Etilcellulosa
Ipromellosa
Macrogol 400
Amido di mais
Saccarosio

Capsule

Gelatina
Titanio diossido (E171)

Le capsule da 16 mg contengono inoltre ferro ossido rosso (E172).

Le capsule da 24 mg contengono inoltre ferro ossido rosso (E172) e ferro ossido giallo (E172).

Inchiostro

Gomma lacca
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)

2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule da 8 mg:

7 o 28 capsule rigide a rilascio prolungato (blister PVC-PE-PVDC/Alluminio);

300 capsule rigide a rilascio prolungato (flacone HDPE).

Capsule da 16 mg:

28, 56 o 84 capsule rigide a rilascio prolungato (blister PVC-PE-PVDC/Alluminio);
300 capsule rigide a rilascio prolungato (flacone HDPE).

Capsule da 24 mg:

28, 56 o 84 capsule rigide a rilascio prolungato (blister PVC-PE-PVDC/Alluminio);
300 capsule rigide a rilascio prolungato (flacone HDPE).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 Cologno Monzese (MI)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

REMINYL “8 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 7 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 034752105
REMINYL “8 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 034752117
REMINYL “8 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 300 capsule in flacone HDPE AIC 034752129
REMINYL “16 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 034752131
REMINYL “16 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 56 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 034752143
REMINYL “16 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 84 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 034752156
REMINYL “16 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 300 capsule in flacone HDPE AIC 034752168
REMINYL “24 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC
034752170
REMINYL “24 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 56 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC
034752182
REMINYL “24 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 84 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC
034752194
REMINYL “24 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 300 capsule in flacone HDPE AIC 034752206

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: febbraio 2010

Data del rinnovo più recente: giugno 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REMINYL 4 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione orale contiene 4 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato).

Eccipienti con effetti noti

metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

4 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione orale limpida e trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

2 Indicazioni terapeutiche

Reminyl è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/Anziani

Prima di iniziare il trattamento

La diagnosi di probabile demenza di tipo Alzheimer deve essere adeguatamente confermata sulla base delle attuali linee guida cliniche (vedere paragrafo 4.4)

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 8 mg/die (4 mg due volte al giorno) per 4 settimane.

Dose di mantenimento

La tollerabilità ed il dosaggio di galantamina devono essere rivalutate regolarmente, preferibilmente entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Quindi il beneficio clinico di galantamina e la tollerabilità del paziente al trattamento devono essere rivalutati periodicamente secondo le attuali linee guida cliniche. Il trattamento di mantenimento può essere continuato finché i benefici terapeutici sono favorevoli ed il paziente tollera il trattamento con galantamina. La sospensione del trattamento con galantamina deve essere presa in considerazione quando l'effetto terapeutico non è più evidente o se il paziente non tollera il trattamento.

La dose iniziale di mantenimento è di 16 mg/die (8 mg per 2 volte al giorno); i pazienti devono essere mantenuti a questo dosaggio per almeno 4 settimane.

L'aumento della dose di mantenimento a 24 mg/die (12 mg per 2 volte al giorno) deve essere preso in considerazione, per ciascun paziente, dopo un'appropriata valutazione che tenga conto del beneficio terapeutico e della tollerabilità.

Per quei pazienti che non mostrano un'augmentata risposta o che non tollerano la dose di 24 mg/die, si deve prendere in considerazione la possibilità di tornare alla dose di 16 mg/die.

Interruzione del trattamento

Non si osserva effetto "rebound" in seguito all'interruzione improvvisa del trattamento (ad esempio, in

preparazione ad un intervento chirurgico).

Compromissione renale

Le concentrazioni plasmatiche di galantamina possono essere aumentate nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con una clearance della creatinina ≥ 9 mL/min, non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

L'uso della galantamina è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 9 mL/min (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Le concentrazioni plasmatiche di galantamina possono risultare aumentati nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado moderato (punteggio Child-Pugh 7-9), sulla base di modelli farmacocinetici, si raccomanda di iniziare il trattamento assumendo 4mg una volta al giorno, preferibilmente al mattino, per almeno 1 settimana. Successivamente, i pazienti devono continuare il trattamento assumendo 4 mg per due volte al giorno per almeno 4 settimane.

In questi pazienti, la dose giornaliera non deve superare gli 8 mg per 2 volte al giorno.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (punteggio Child-Pugh > 9), l'uso di galantamina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con lieve compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Trattamenti concomitanti

Nei pazienti trattati con potenti inibitori del CYP2D6 o del CYP3A4, si deve considerare una riduzione delle dosi (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso specifico di galantamina nella popolazione pediatrica.

Metodo di somministrazione

La soluzione orale di Reminyl deve essere somministrata per via orale, due volte al giorno, preferibilmente a colazione e a cena. Garantire un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Poiché non ci sono dati disponibili sull'utilizzo di galantamina in pazienti con grave compromissione epatica (punteggio Child-Pugh > 9) e in pazienti con clearance della creatinina < 9 mL/min, la galantamina è

controindicata in queste tipologie di pazienti. La galantamina è controindicata nei pazienti che presentano contemporaneamente disfunzioni renali ed epatiche significative.

5 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tipi di demenza

Reminyl è indicato per pazienti con demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave. Non sono stati dimostrati i benefici dell'uso di galantamina in pazienti con altre forme di demenza o di compromissione della memoria. In 2 studi clinici della durata di 2 anni non è stato dimostrato alcun beneficio con galantamina nel trattamento di pazienti con la così definita lieve compromissione delle facoltà cognitive (tipologia di lieve compromissione della memoria che non soddisfa i criteri della demenza di Alzheimer) nel rallentare il declino cognitivo o nel ridurre la conversione clinica a demenza.

Il tasso di mortalità nel gruppo trattato con galantamina era significativamente più alto rispetto al gruppo placebo, 14/1026 (1,4%) pazienti nel gruppo galantamina e 3/1022 (0,3%) pazienti nel gruppo placebo. Le morti erano dovute a cause diverse. Circa la metà delle morti nel gruppo galantamina erano dovute a vari problemi vascolari (infarto del miocardio, ictus e morte improvvisa). La rilevanza di questi risultati per il trattamento dei pazienti con demenza di tipo Alzheimer non è nota.

In uno studio a lungo termine, randomizzato, controllato verso placebo e condotto su 2.045 pazienti con malattia di Alzheimer da lieve a moderata, non è stato osservato alcun aumento della mortalità nel gruppo trattato con galantamina. Il tasso di mortalità nel gruppo placebo è stato significativamente più alto rispetto al gruppo trattato con galantamina. Ci sono stati 56/1.021 (5,5%) decessi nei pazienti trattati con placebo e 33/1.024 (3,2%) decessi nei pazienti trattati con galantamina (hazard ratio e intervalli di confidenza al 95% di 0,58 [0,37-0,89]; p = 0,011).

La diagnosi della demenza di Alzheimer deve essere effettuata, secondo le attuali linee guida, da un medico esperto.

La terapia con galantamina deve avvenire sotto la supervisione di un medico ed essere iniziata solo nel caso in cui sia disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

Reazioni cutanee gravi

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi (sindrome di Stevens-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata) in pazienti trattati con Reminyl (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di informare i pazienti circa i segni di reazioni cutanee gravi e che l'uso di Reminyl deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea.

Monitoraggio del peso

I pazienti con malattia di Alzheimer perdono peso. Il trattamento con inibitori della colinesterasi, inclusa galantamina, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia, è opportuno monitorare il peso corporeo del paziente.

Condizioni che richiedono cautela

Come con altri colinomimetici, la galantamina deve essere somministrata con cautela nelle seguenti condizioni:

Patologie cardiache

A causa della loro azione farmacologica, i colinomimetici possono avere effetti vagotonici sulla frequenza

cardiaca, compresi bradicardia e tutti i tipi di blocco del nodo atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.8). La possibilità che questi effetti si verifichino può essere particolarmente rilevante nei pazienti con “sindrome del nodo del seno” o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, o in quelli che contemporaneamente fanno uso di medicinali che riducono significativamente la frequenza cardiaca, come la digossina ed i beta bloccanti od in pazienti con disturbi elettrolitici non corretti (es. iperkaliemia, ipokaliemia). Deve essere usata cautela nella somministrazione di galantamina in pazienti con malattie cardiovascolari, es. nel periodo immediatamente successivo ad un infarto miocardico, insorgenza di fibrillazione atriale, blocco cardiaco di secondo grado o maggiore, angina pectoris instabile o scompenso cardiaco congestizio, specialmente NYHA gruppo III-IV.

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc in pazienti che assumevano dosi terapeutiche di galantamina e casi di torsione di punta in associazione a sovradosaggi (vedere paragrafo 4.9). Galantamina deve quindi essere usata con cautela in pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc, in pazienti trattati con farmaci che influenzano l'intervallo QTc o in pazienti con rilevanti preesistenti malattie cardiache o disturbi elettrolitici.

L'analisi aggregata di studi controllati con placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina ha rivelato un'umentata incidenza di alcuni eventi avversi cardiovascolari (vedere paragrafo 4.8).

Patologie gastrointestinali

I pazienti maggiormente a rischio per lo sviluppo di ulcere peptiche, ad esempio quelli con una storia pregressa di ulcera o quelli predisposti a questi disturbi, inclusi quelli cui vengono somministrati contemporaneamente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. L'uso di galantamina non è raccomandato nei pazienti con ostruzione gastro-intestinale o in fase di recupero da un intervento di chirurgia gastro-intestinale.

Patologie del sistema nervoso

Sono state segnalate convulsioni con l'uso di galantamina (vedere paragrafo 4.8). I disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer. Un aumento del tono colinergico può peggiorare i sintomi correlati ai disturbi extra-piramidali (vedere paragrafo 4.8).

L'analisi aggregata di studi controllati con placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina ha rivelato una incidenza non comune di alcuni eventi cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.8); di questo è necessario tener conto nella somministrazione di galantamina in pazienti con malattie cerebrovascolari.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

I colinomimetici devono essere prescritti con cautela nei pazienti con una storia di asma grave o di malattia polmonare ostruttiva o infezioni polmonari in atto (es. polmonite).

Patologie renali ed urinarie

L'uso di galantamina non è raccomandato nei pazienti con ostruzione del flusso urinario o in fase di recupero da un intervento chirurgico alla vescica.

Procedure mediche e chirurgiche

La galantamina, essendo un colinomimetico, può determinare nel corso dell'anestesia un aumento del rilassamento muscolare simile a quello determinato dalla succinilcolina, specialmente nei casi di carenza di pseudocolinesterasi.

Eccipienti di Reminyl soluzione orale

La soluzione orale di Reminyl contiene metil- e propil- paraidrossibenzoato, i quali possono causare reazioni allergiche (è possibile che siano ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 6 mL di Reminyl 4mg/ml soluzione (equivalente alla dose massima giornaliera di Reminyl), cioè è essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

A causa del suo meccanismo d'azione, la galantamina non deve essere somministrata in concomitanza con altri colinomimetici (quali ambenonio, donepezil, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina per via sistemica). La galantamina può potenzialmente antagonizzare l'effetto dei farmaci anticolinergici. In caso di interruzione improvvisa di terapie anticolinergiche quali l'atropina, esiste un potenziale rischio di esacerbazione dell'effetto di galantamina. Come è possibile attendersi con i colinomimetici, è possibile un'interazione farmacodinamica con i medicinali che riducono in maniera significativa la frequenza cardiaca, quali digossina, beta bloccanti, alcuni bloccanti dei canali del calcio e amiodarone. Bisogna prestare attenzione con i medicinali potenzialmente in grado di causare torsione di punta. In questi casi bisogna considerare la possibilità di eseguire un ECG.

La galantamina, essendo un colinomimetico, può aumentare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico durante l'anestesia, specialmente nei casi di carenza di pseudocolinesterasi.

Interazioni farmacocinetiche

Nell'eliminazione di galantamina intervengono percorsi metabolici multipli ed escrezione renale. La possibilità di interazioni clinicamente rilevanti è bassa. Tuttavia, l'occorrenza di interazioni significative può assumere rilevanza clinica in singoli casi.

L'assunzione concomitante di cibo rallenta la velocità di assorbimento ma non influenza il grado di assorbimento di galantamina. Si raccomanda di assumere Reminyl con del cibo, per minimizzare gli effetti indesiderati di tipo colinergico.

Altri medicinali che influenzano il metabolismo di galantamina

Gli studi formali di interazione con altri farmaci hanno mostrato un aumento nella biodisponibilità di galantamina pari a circa il 40% in caso di co-somministrazione di paroxetina (un potente inibitore del CYP2D6) e al 30% e 12% rispettivamente in caso di terapia concomitante con ketoconazolo ed eritromicina (entrambi inibitori del CYP3A4). Pertanto, all'inizio di un trattamento con potenti inibitori del CYP2D6 (ad esempio: chinidina, paroxetina o fluoxetina) o del CYP3A4 (ad esempio: ketoconazolo o ritonavir) i pazienti possono andare incontro ad un'aumentata incidenza di reazioni avverse di tipo colinergico, soprattutto nausea e vomito. In questi casi, sulla base della tollerabilità, si può considerare una riduzione della dose di mantenimento di galantamina (vedere paragrafo 4.2).

Memantina, un antagonista del recettore dell'N-metil-D- aspartato (NMDA), alla dose di 10 mg una volta al giorno per due giorni, seguita da una dose di 10 mg due volte al giorno per 12 giorni, non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo stato stazionario di galantamina (somministrata come Reminyl capsule a rilascio prolungato 16 mg in somministrazione unica giornaliera).

Effetto di galantamina sul metabolismo di altri medicinali

Dosi terapeutiche di galantamina pari a 24 mg/die non hanno avuto effetto sulla cinetica di digossina, sebbene possa esserci un'interazione farmacodinamica (vedere anche interazioni farmacodinamiche).

Dosi terapeutiche di galantamina 24 mg/die non hanno avuto effetto sulla cinetica e sul tempo di protrombina del warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione a galantamina in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il farmaco deve essere prescritto con cautela in caso di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la galantamina venga escreta nel latte materno e non sono stati condotti studi clinici in donne che allattano. Pertanto, le donne in terapia con galantamina non devono allattare.

Fertilità

L'effetto di galantamina sulla fertilità umana non è stato valutato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Galantamina altera in modo da lieve a moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I sintomi includono vertigini e sonnolenza specialmente nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento.

9 Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta i dati ottenuti con Reminyl in otto studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo (N=6.502), cinque studi clinici in aperto (N=1.454) e da segnalazioni spontanee post marketing.

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono state nausea (21%) e vomito (11%). Si sono verificate principalmente durante i periodi di titolazione, nella maggior parte dei casi sono durate meno di una settimana e la maggioranza dei pazienti ha segnalato un episodio. In questi casi può essere utile la prescrizione di medicinali anti-emetici e un'adeguata assunzione di liquidi.

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000 < 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa			
	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Disidratazione	
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni; depressione	Allucinazioni visive; Allucinazioni uditive	
Patologie del sistema nervoso		Sincope; capogio; tremore; mal di testa; sonnolenza; letargia	Parestesia; disgeusia; ipersonnia; crisi epilettiche* disturbi extra-piramidali	
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito	
Patologie cardiache		Bradicardia	Extrasistoli sopraventricolari; blocco atrioventricolare di primo grado; bradicardia sinusale; palpitazioni	Blocco atrioventricolare completo
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione; rossore	
Patologie gastrointestinali	Vomito; nausea	Dolore addominale; dolore all'addome superiore; diarrea; dispepsia; malessere addominale	Conati di vomito	
Patologie epatobiliari				Epatite

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa			
	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi	Sindrome di Stevens-Johnson; pustolosi esantematica acuta generalizzata; eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Debolezza muscolare	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento; astenia; malessere		
Esami diagnostici		Diminuzione di peso	Aumento degli enzimi epatici	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute; lacerazioni		

* Effetti di classe che includono convulsioni/crisi epilettiche sono stati segnalati con farmaci antidemenza inibitori dell'acetilcolinesterasi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse..>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

È ipotizzabile che i segni ed i sintomi in caso di significativo sovradosaggio di galantamina siano simili a quelli riscontrati in caso di sovradosaggio da altri colinomometici. Questi effetti generalmente coinvolgono il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso parasimpatico e la giunzione neuromuscolare. In aggiunta alla debolezza o fascicolazione muscolare, possono svilupparsi alcuni o tutti i segni di una crisi colinergica: grave nausea, vomito, crampi gastro-intestinali, salivazione, lacrimazione, minzione, defecazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, collasso e convulsioni. L'aumentata debolezza muscolare accompagnata da un'ipersecrezione

tracheale e da broncospasmo può condurre alla compromissione delle vie aeree vitali.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di torsione di punta, prolungamento del QT, bradicardia, tachicardia ventricolare e breve perdita di coscienza in associazione a sovradosaggio accidentale di galantamina. In un caso nel quale la dose era conosciuta, erano state ingerite in un'unica giornata otto compresse da 4 mg (32 mg totali).

Due ulteriori casi di ingestione accidentale di 32 mg (con nausea, vomito, secchezza delle fauci; nausea, vomito e dolore toracico sottosternale) ed uno di ingestione di 40 mg (con vomito), risoltisi completamente, hanno però reso necessaria una breve ospedalizzazione per osservazione. Un paziente con precedente storia di allucinazioni nei due anni precedenti, al quale erano stati prescritti 24 mg al giorno e che aveva ricevuto per errore 24 mg due volte al giorno per 34 giorni, ha sviluppato allucinazioni che hanno richiesto il ricovero. Un altro paziente, cui erano stati prescritti 16 mg/die di soluzione orale, e che ha ingerito inavvertitamente 160 mg (40 mL) ha manifestato sudorazione, vomito, bradicardia, ed un'ora più tardi una condizione prossima alla sincope, che hanno richiesto il trattamento ospedaliero. I sintomi si sono risolti in 24 ore.

Trattamento

Come in ogni caso di sovradosaggio, devono essere istituite delle misure generali di supporto. Nei casi gravi, possono essere usati come antidoto generale ai colinomimetici degli anticolinergici come l'atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,5-1 mg per via endovenosa, con dosi successive basate sulla risposta clinica. Poiché le strategie per il trattamento del sovradosaggio sono in continua evoluzione, è consigliabile contattare un centro anti-veleni per stabilire quali sono le ultime raccomandazioni per il trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

2 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antidemenza, codice ATC: N06DA04.

Meccanismo d'azione

La galantamina è un alcaloide terziario, inibitore selettivo, competitivo e reversibile dell'acetilcolinesterasi. In aggiunta, la galantamina aumenta l'azione intrinseca dell'acetilcolina sui recettori nicotinici, probabilmente legandosi ad un sito allosterico del recettore. Di conseguenza, si può ottenere un'aumentata attività nel sistema colinergico associata ad un miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con demenza di tipo Alzheimer.

Studi clinici

I dosaggi efficaci di galantamina negli studi clinici controllati verso placebo della durata di 5-6 mesi sono stati: 16, 24 e 32 mg al giorno. Tra questi, le dosi di 16 e 24 mg/die, stabilite come le migliori da un punto di vista del rapporto beneficio/rischio, sono le dosi di mantenimento raccomandate.

L'efficacia di galantamina è stata dimostrata utilizzando parametri che valutano i 3 principali gruppi di sintomi della malattia ed una scala globale: ADAS-Cog (misura della funzione cognitiva basata sulla performance), DAD e ADCS-ADL-Inventory (misura delle normali attività quotidiane sia generali che strumentali), Neuropsychiatric Inventory (una scala che misura i disturbi comportamentali) ed infine CIBIC-plus (valutazione globale effettuata da un medico indipendente, basata su un'intervista clinica con il paziente e con colui che se ne prende cura).

Analisi combinata dei responders basata su un miglioramento di almeno 4 punti nella scala ADAS-

Cog/11 a confronto con i valori basali e punteggio CIBIC-plus invariato + migliorato (1-4), e punteggio DAD/ADL invariato + migliorato. Vedere tabella seguente

Trattamento	Miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale in ADAS-Cog/11 e CIBIC-plus invariato+migliorato							
	Cambiamento in DAD ≥ 0 GAL-USA-1 e GAL-INT-1 (6° mese)				Cambiamento in ADCS/ADLInventory ≥ 0 GAL-USA-10 (5° mese)			
	N	N (%) di responders	Confronto con placebo		N	n (%) di responders	Confronto con placebo	
			Diff (95%CI)	p-value [†]			Diff (95%CI)	p-value [†]
<u>Classical ITT</u> [#]								
Placebo	422	21 (5.0)	—	—	273	18 (6.6)	—	—
Gal 16 mg/die	—	—	—	—	266	39 (14.7)	8.1 (3, 13)	0.003
Gal 24 mg/die	424	60 (14.2)	9.2 (5, 13)	<0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3, 14)	0.002
<u>Traditional. LOCF</u> [*]								
Placebo	412	23 (5.6)	—	—	261	17 (6.5)	—	—
Gal 16 mg/die	—	—	—	—	253	36 (14.2)	7.7 (2, 13)	0.005
Gal 24 mg/die	399	58 (14.5)	8.9 (5, 13)	<0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4, 15)	0.001

[#] ITT: Intent to treat

[†] Test CMH per differenze con placebo.

^{*} LOCF: Last Observation Carried Forward.

Demenza vascolare o malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare

I risultati di uno studio in doppio cieco, controllato in placebo, della durata di 26 settimane, nel quale sono stati inclusi pazienti con demenza vascolare e pazienti con malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare (“demenza mista”) indicano che l’effetto sintomatico della galantamina è mantenuto nei pazienti con malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare (vedere paragrafo 4.4).

In una analisi post-hoc per sottogruppi, non si è osservato un effetto statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti solo con demenza vascolare.

In un secondo studio controllato con placebo della durata di 26 settimane in pazienti con probabile demenza vascolare, non è stato dimostrato un beneficio clinico del trattamento con galantamina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La galantamina è un composto alcalino con una costante di ionizzazione (pKa 8,2). È leggermente lipofilo e presenta un coefficiente di partizione (Log P) tra n-ottanolo/soluzione tampone (pH 12) di 1,09. La solubilità in acqua (pH 6) è di 31 mg/mL. La galantamina possiede 3 centri chirali; la forma presente in natura è la S, R, S. La galantamina viene parzialmente metabolizzata da vari citocromi, soprattutto CYP2D6 e CYP3A4. Alcuni dei metaboliti formati durante la degradazione della galantamina si sono mostrati attivi in vitro ma non hanno alcuna importanza in vivo.

Assorbimento

L'assorbimento è rapido, con un tmax di circa un'ora, sia per le compresse che per la soluzione orale. La biodisponibilità assoluta di galantamina è elevata: $88,5 \pm 5,4\%$. La presenza di cibo rallenta la velocità di assorbimento e riduce la Cmax di circa il 25%, senza influenzare il grado di assorbimento (AUC).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è di 175 l. Il legame alle proteine plasmatiche è basso, 18%.

Biotrasformazione

Fino al 75 % della galantamina assunta viene eliminata dopo metabolizzazione. Studi in vitro indicano che il CYP2D6 è coinvolto nella formazione di O-desmetilgalantamina ed il CYP3A4 nella formazione di galantamina N-ossido. I livelli di escrezione della radioattività totale nelle urine e nelle feci non risultano differenti negli scarsi e grandi metabolizzatori del CYP2D6.

La maggior parte della radioattività nel plasma di scarsi e grandi metabolizzatori è rappresentata dalla galantamina immodificata e dal suo coniugato glucuronide. Dopo somministrazione di una singola dose nessuno dei metaboliti attivi di galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina ed O-desmetil-norgalantamina) è stato rilevato in forma non coniugata nel plasma degli scarsi e grandi metabolizzatori. La norgalantamina è rilevabile nel plasma dei pazienti dopo dosi multiple, ma non rappresenta più del 10% dei livelli di galantamina. Studi in vitro indicano che il potenziale di inibizione di galantamina nei confronti delle principali forme di citocromi umani P450 è molto basso.

Eliminazione

La concentrazione plasmatica di galantamina diminuisce in maniera bi-esponenziale, con un'emivita terminale nell'ordine delle 7-8-ore nei soggetti sani. La clearance caratteristica dopo somministrazione orale nella popolazione bersaglio è pari a circa 200 mL/min con una variabilità interindividuale del 30%, come ricavato dall'analisi della popolazione. Sette giorni dopo la somministrazione orale di una singola dose da 4 mg di 3H-galantamina, il 90-97% della radioattività si ritrova nelle urine ed il 2,2-6,3 % nelle feci. Dopo infusione endovenosa e somministrazione orale, il 18-22% della dose viene escreto come galantamina immodificata nelle urine in 24 ore, con una clearance renale di $68,4 \pm 22,0$ mL/min, che rappresenta il 20-25% della clearance plasmatica totale.

Linearità della dose

Dopo dosi orali ripetute di 12 mg e 16 mg di galantamina due volte al giorno sotto forma di compresse, le concentrazioni minime e di picco medie oscillano tra 29-97 ng/mL e 42-137 ng/mL. La farmacocinetica di galantamina è lineare nell'intervallo di dose 4 – 16 mg due volte al giorno. In pazienti che assumono 12 o 16 mg per due volte al giorno, non si è osservato alcun accumulo di galantamina tra il secondo ed il sesto mese.

Caratteristiche nei pazienti con malattia di Alzheimer

I dati ottenuti da studi clinici condotti sui pazienti indicano che le concentrazioni plasmatiche di galantamina nei pazienti con malattia di Alzheimer sono maggiori del 30-40% rispetto a quelle nei giovani volontari sani. Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione, la clearance nelle donne è inferiore del 20% rispetto a quella negli uomini. L'età o la razza non incidono in maniera significativa sulla clearance di galantamina. La clearance di galantamina negli scarsi metabolizzatori attraverso il CYP2D6 è inferiore del 25% circa rispetto ai grandi metabolizzatori, ma non si osserva bimodalità nella popolazione. Pertanto, lo stato metabolico del paziente non è considerato clinicamente rilevante nella popolazione globale.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'eliminazione di galantamina diminuisce al diminuire della clearance della creatinina, come si è osservato in uno studio condotto in soggetti con compromissione renale. Le concentrazioni plasmatiche minime e di picco non sono aumentate nei pazienti con clearance della creatinina ≥ 9 ml/min, rispetto a quelle nei pazienti con Alzheimer.

Pertanto, non è atteso un aumento negli eventi avversi, né sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di galantamina nei soggetti con lieve compromissione epatica (punteggio Child-Pugh pari a 5-6) è paragonabile a quella nei soggetti sani. Nei pazienti con compromissione epatica di grado moderato (punteggio Child-Pugh pari a 7-9), l'AUC e l'emivita di galantamina sono aumentate del 30% circa (vedere paragrafo 4.2).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata osservata alcuna apparente correlazione tra concentrazioni plasmatiche medie e parametri di efficacia (es: cambiamenti nelle scale ADAS-Cog11 e CIBIC-plus al 6° mese) negli ampi studi di fase III condotti con uno schema posologico di 12 e 16 mg 2 volte al giorno.

Le concentrazioni plasmatiche nei pazienti andati incontro a sincope erano all'interno dello stesso range rispetto a quelle degli altri pazienti trattati alla stessa dose.

L'incidenza di nausea è correlata a concentrazioni di picco plasmatiche più elevate (vedere paragrafo 4.5).

4 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e potenziale cancerogeno.

Gli studi di tossicità della riproduzione hanno mostrato un leggero ritardo nello sviluppo nei ratti e nei conigli, a dosi inferiori rispetto alla soglia di tossicità per le donne in gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

3 Elenco degli eccipienti

Metile-paraidrossibenzoato (E218)

Propile-paraidrossibenzoato (E216)

Saccarina sodica

Sodio idrossido

Acqua depurata.

4 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

6 Natura e contenuto del contenitore

La soluzione orale è confezionata in un flacone da 100 mL di vetro ambrato con inserto in LDPE, chiusura a prova di bambino in PP/LDPE e pipetta da 6 mL, calibrata in millilitri, in LDPE/PS. La pipetta ha un volume minimo di 0,5 mL ed un volume massimo di 4 mL.

7 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per aprire il flacone ed utilizzare la pipetta:

Fig. 1: il flacone è fornito di un tappo a prova di bambino e deve essere aperto nel seguente modo:

- Spingere verso il basso il tappo a vite e contemporaneamente ruotarlo in senso antiorario
- Rimuovere il tappo svitato.

Fig. 2: Inserire la pipetta nel flacone.

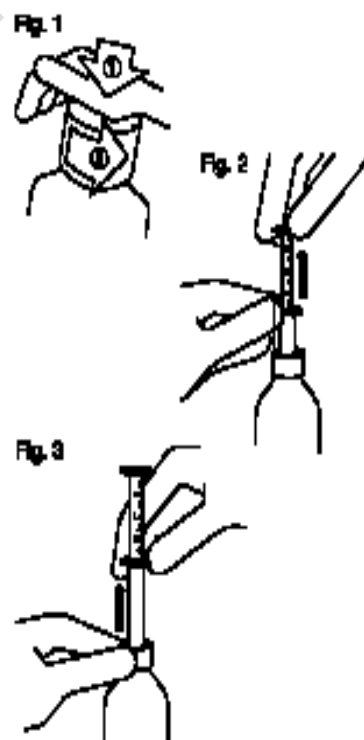
Tenendo fermo l'anello inferiore della pipetta, tirare l'anello superiore fino al segno corrispondente al numero di millilitri da somministrare

Fig.3: impugnando l'anello inferiore, estrarre l'intera pipetta dal flacone

Svuotare la pipetta in una bibita non alcolica, facendo scorrere verso il basso l'anello superiore e bere immediatamente.

Chiudere il flacone.

Risciacquare con acqua la pipetta



11 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 Cologno Monzese (MI)

12 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

100 mL REMINYL 4 mg/mL soluzione orale flacone da 100 mL di vetro AIC 034752079

13 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: marzo 2001

Data del rinnovo più recente: giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco