

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Galantamina Mylan 8 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Galantamina Mylan 16 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Galantamina Mylan 24 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

il prodotto contiene Rosso Allura AC (E 129).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

8 mg: capsule misura 2 rigide di gelatina, con corpo di colore bianco e testa rosa, con impresso in inchiostro nero "MYLAN" sopra a "GT8" sul corpo e sulla testa.

16 mg: capsule misura 2 rigide di gelatina, con corpo di colore bianco e testa rosa pallido, con impresso in inchiostro nero "MYLAN" sopra a "GT16" sul corpo e sulla testa.

24 mg: capsule misura 1 rigide di gelatina, con corpo di colore bianco e testa rosa, con impresso in inchiostro nero "MYLAN" sopra a "GT24" sul corpo e sulla testa.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Galantamina Mylan è indicata per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti/Anziani

Modo di somministrazione

Galantamina Mylan deve essere somministrata una volta al giorno, al mattino, preferibilmente con del cibo. Le capsule devono essere deglutite intere con l'aiuto di liquidi. Non devono essere masticate né frantumate.

Durante il trattamento assicurare l'assunzione di quantità adeguate di liquidi (vedere paragrafo 4.8).

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 tolleranza ed il dosaggio di galantamina devono essere rivalutati ad intervalli regolari, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Successivamente, il beneficio clinico di galantamina e la tolleranza 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.
- Non si osserva effetto "di rimbalzo" in seguito all'interruzione improvvisa del trattamento (ad esempio, in preparazione ad un intervento chirurgico).

Passaggio a Galantamina Mylan capsule a rilascio prolungato da Galantamina compresse o Galantamina 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 Galantamina compresse o soluzione orale alla sera ed iniziare Galantamina Mylan (capsule a rilascio prolungato) una volta al giorno il mattino seguente.

Popolazione pediatrica

La galantamina non è raccomandata per l'uso nei bambini, vista l'assenza di dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza.

Insufficienza epatica ed insufficienza renale

I livelli plasmatici di galantamina possono risultare aumentati nei pazienti con insufficienza epatica o renale da moderata a grave. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado moderato, 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 una 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 (vedere paragrafo 4.3).

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

Nei pazienti con clearance della creatinina > 9 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dosaggio. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 9 ml/min) l'uso di galantamina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Trattamenti concomitanti

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

Poiché non ci sono dati disponibili sull'utilizzo di galantamina in pazienti con grave insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh > 9) ed in quelli con grave insufficienza renale (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.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Galantamina Mylan è indicata 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 due studi clinici della durata di 2 anni in pazienti con la cosiddetta 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. Nella demenza di Alzheimer sono stati condotti studi con placebo della durata di 6 mesi soltanto. In questi studi non è risultato alcun aumento della mortalità nel gruppo trattato con galantamina.

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.

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.

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 (es. bradicardia). Questo potenziale effetto 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 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.

L'analisi aggregata di studi controllati contro placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina ha mostrato un'aumentata incidenza di alcuni eventi avversi cardiovascolari. (vedere 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 antiinfiammatori 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

Sebbene i farmaci colinomimetici siano considerati potenzialmente in grado di causare crisi convulsive, le crisi convulsive possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer. In rari casi un

aumento del tono colinergico può peggiorare i sintomi Parkinsoniani.

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 (vedere 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

Galantamina Mylan contiene Rosso Allura AC (E 129), un colorante azoico, che può causare reazioni allergiche.

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 terapie anticolinergiche. 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 medicinali 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 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 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 Galantamina Mylan con del cibo, per minimizzare gli effetti collaterali di tipo colinergico.

Altri medicinali 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 (vedere 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 galantamina capsule a rilascio prolungato 16 mg una volta al giorno).

Effetto della 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 alla 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 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.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare 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.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono state nausea e vomito. 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 riportato 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 galantamina 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 ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla stimata in base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa al farmaco				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito; anoressia	Disidratazione		
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni; depressione	Allucinazioni visive; Allucinazioni uditive		

Patologie del sistema nervoso		Sincope; capogiri; tremore; cefalea; sonnolenza; letargia	Parestesia; disgeusia; ipersonnia		
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		
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione; rossore		
Patologie gastrointestinali	Vomito; nausea	Dolore addominale; dolore all'addome superiore; diarrea; dispepsia; mal di stomaco; malessere addominale	Conati di vomito		
Patologie epatobiliari				Epatite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi			
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		Cadute			

complicazioni da procedura					
-----------------------------------	--	--	--	--	--

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

E' 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 e.v., 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

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antidemenza
Codice ATC: N06DA04.

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

La galantamina è stata sviluppata originariamente sotto forma di compresse a rilascio immediato, da somministrare due volte al giorno. **Le dosaggi** 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: ADASCog/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 e con chi lo assiste).

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

Miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale in ADAS-Cog/11 e CIBIC-plus invariato+migliorato								
Trattamento	Cambiamento in DAD > 0 GAL-USA-1 e GAL-INT-1 (6° mese)				Cambiamento in ADCS/ADLInventory > 0 GALUSA-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†
<i>Classical ITT#</i>								
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
<i>Traditional. LOCF*</i>								
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 galantamina capsule a rilascio prolungato è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, 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 stata aggiunta galantamina 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. Galantamina 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 ADCSADL alla 26° 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
[†] Compresse a rilascio immediato				
* Capsule a rilascio prolungato				

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 Patologie del sistema nervoso).

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). E’ 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*.

Caratteristiche generali della galantamina

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta della galantamina è elevata: $88,5 \pm 5,4\%$. Galantamina 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%.

Metabolismo

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 immo 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 dosaggi multipli, 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.

10

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 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

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 di 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.

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 (vedere paragrafo 4.2).

L'eliminazione di galantamina diminuisce al diminuire della clearance della creatinina, come si è osservato in uno studio condotto su soggetti con insufficienza 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 del dosaggio (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 intervallo rispetto a quelle degli altri pazienti trattati alla stessa dose.

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

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

6.1. Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Polivinil-acetato
Silice colloidale anidra
Povidone
1 1
Olio vegetale idrogenato
Magnesio stearato.
Sodio lauril solfato

Rivestimento della capsula

Corpo

Gelatina
Titanio biossido (E171)

Testa

Rosso Allura AC (E129)
Titanio biossido (E171)
Gelatina.

Inchiostro

Gomma lacca
Glicole propilenico
Idrossido di potassio
Ossido di ferro nero (E172).

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

Blister in PVC/PE/PVdC –alluminio: 2 anni.

Blister in alluminio/alluminio: 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in PVC/PE/PVdC –alluminio: non conservare a temperatura superiore a 25° C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Blister in alluminio/alluminio: conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVdC –alluminio: 28 capsule.

Blister in alluminio/alluminio: 28 capsule.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040288019/M "8 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister

PVC/PE/PVDC/AL

1 2

AIC n. 040288021/M "8 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister AL/AL

AIC n. 040288033/M "16 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister

PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 040288045/M “16 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 28 capsule in blister AL/AL

AIC n. 040288058/M “24 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 28 capsule in blister

PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 040288060/M “24 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 28 capsule in blister AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco