

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REMINYL[®] 4 mg compresse rivestite con film
REMINYL[®] 8 mg compresse rivestite con film
REMINYL[®] 12 mg compresse rivestite con film

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa di REMINYL 4 mg contiene 4 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato)

Ciascuna compressa di REMINYL 8 mg contiene 8 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato)

Ciascuna compressa di REMINYL 12 mg contiene 12 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato)

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Le compresse da 4 mg sono bianche, circolari, biconvesse, e riportano l'iscrizione "JANSSEN" su un lato e "G4" sull'altro lato.

Le compresse da 8 mg sono circolari, biconvesse, di colore rosa e riportano l'iscrizione "JANSSEN" su un lato e "G8" sull'altro lato.

Le compresse da 12 mg sono circolari, biconvesse, di colore arancio-bruno e presentano l'iscrizione "JANSSEN" su un lato e "G12" sull'altro lato.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

La galantamina 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

Somministrazione

La galantamina deve essere somministrata due volte al giorno, preferibilmente a colazione ed a cena. Durante il trattamento assicurare l'assunzione di quantità adeguate di liquidi (v. 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 (4 mg due volte al giorno) per 4 settimane.

Dose di mantenimento

- La tollerabilità ed il dosaggio della galantamina devono essere rivalutate periodicamente, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Quindi il beneficio clinico della 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 la galantamina. La sospensione del trattamento 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 due volte al giorno); i pazienti devono essere mantenuti a questo dosaggio per almeno 4 settimane.
- Il passaggio alla dose di mantenimento di 24 mg/die (12 mg due volte al giorno) 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 una aumentata risposta o che non tollerano le dosi di 24 mg/die, si deve prendere in considerazione la possibilità di tornare alla dose di mantenimento di 16 mg/die.
- Non si osserva effetto "rebound" in seguito all'interruzione improvvisa del trattamento (ad esempio, in preparazione ad un intervento chirurgico).

Bambini

La galantamina non è raccomandata per l'uso nei bambini.

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, il trattamento deve iniziare al dosaggio di 4 mg/die, in un'unica somministrazione giornaliera, preferibilmente al mattino, per almeno una settimana. Successivamente, i pazienti devono procedere con 4 mg due volte al giorno per almeno 4 settimane. In questa tipologia di pazienti, la dose giornaliera non deve superare gli 8 mg b.i.d.

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

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

Nei pazienti con clearance della creatinina > 9 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 9 ml/min) l'uso della galantamina è controindicato (v. paragrafo 4.3).

Trattamenti concomitanti

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

4.3 CONTROINDICAZIONI

- La galantamina è controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota verso la galantamina bromidrato o a uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nella formulazione.
- Poiché non ci sono dati disponibili sull'utilizzo della 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 nelle due tipologie di pazienti. La Galantamina è controindicata nei pazienti che presentano contemporaneamente disfunzioni renali ed epatiche significative.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E OPPORTUNE PRECAUZIONI D'IMPIEGO

La galantamina è indicata per pazienti con demenza di tipo 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 nel trattamento di pazienti con la così definita lieve compromissione delle facoltà cognitive (tipologia di lieve compromissione delle facoltà cognitive che non soddisfa i criteri della demenza di Alzheimer), la terapia con galantamina non ha dimostrato alcun beneficio nella riduzione del peggioramento delle facoltà cognitive o nell'attenuazione della conversione 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. Nella demenza di tipo 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 farmaco.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. Il trattamento con inibitori della colinesterasi, inclusa la 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:

Disturbi cardiovascolari: 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 farmaci che riducono significativamente la frequenza cardiaca, come la digossina ed i beta bloccanti od 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, 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 di studi controllati con placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina ha rivelato un’aumentata incidenza di alcuni eventi avversi cardiovascolari. (v. paragrafo 4.8)

Disturbi 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, devono essere monitorati per l’insorgenza di eventuali sintomi. L’uso della galantamina non è raccomandato nei pazienti con ostruzione gastro-intestinale o in fase di recupero da un intervento di chirurgia gastro-intestinale.

Disturbi neurologici: i farmaci colinomimetici sono considerati potenzialmente in grado di causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

Negli studi clinici non è stato rilevato alcun aumento nell’incidenza di convulsioni con Reminyl rispetto al placebo. In rari casi un aumento nel tono colinergico può peggiorare i sintomi Parkinsoniani.

L’analisi di studi controllati con placebo condotti su pazienti con demenza di Alzheimer trattati con galantamina ha rivelato una incidenza non comune di alcuni eventi avversi cerebrovascolari (v. paragrafo 4.8); questo deve essere considerato nella somministrazione di galantamina in pazienti con malattie cerebrovascolari.

Disturbi polmonari: 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)

Disturbi genitourinari: 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.

Anestesia: la galantamina, essendo un colinomimetico, può determinare nel corso dell’anestesia un aumento del rilassamento muscolare simile a quello determinato dalla succinilcolina.

Il giallo-arancio S lacca di alluminio (E110), contenuto nelle compresse da 12 mg, può causare reazioni allergiche.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

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 ad altri colinomimetici. La galantamina antagonizza l'effetto dei farmaci anticolinergici. Come è possibile attendersi con i colinomimetici, è possibile un'interazione farmacodinamica con i farmaci che riducono in maniera significativa la frequenza cardiaca (es. digossina e beta bloccanti). La galantamina, essendo un colinomimetico, può aumentare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Interazioni farmacocinetiche

Nell'eliminazione della galantamina intervengono percorsi metabolici multipli ed escrezione renale.

L'assunzione concomitante di cibo rallenta la velocità ma non influenza il grado di assorbimento della galantamina.

Si raccomanda di assumere la galantamina con del cibo, per minimizzare gli effetti collaterali di tipo colinergico.

Altri farmaci che influenzano il metabolismo della galantamina

Gli studi 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, fluoxetina o fluvoxamina) o del CYP3A4 (ad esempio: ketoconazolo, ritonavir) i pazienti possono andare incontro ad un'aumentata incidenza di effetti collaterali 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 (v. paragrafo 4.2).

Effetto della galantamina sul metabolismo di altri farmaci

Dosi terapeutiche di galantamina (12 mg b.i.d.) non hanno effetto sulla cinetica di digossina e warfarina (v. anche interazioni farmacodinamiche).

4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Gravidanza

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

Studi sugli animali indicano un lieve ritardo nello sviluppo del feto e del neonato (v. 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.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

La galantamina può causare vertigini e sonnolenza, che possono influire sulla capacità di guidare o di usare macchinari, specialmente nelle prime settimane dopo l'inizio del

trattamento.

4.8 **EFFETTI INDESIDERATI**

Gli eventi avversi più comuni osservati negli studi clinici (incidenza $\geq 5\%$ e frequenza doppia rispetto al placebo) sono stati nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, dispepsia, anoressia, affaticamento, vertigini, cefalea, sonnolenza e diminuzione di peso. Nausea, vomito ed anoressia sono stati osservati più comunemente nelle donne.

Altri eventi avversi comuni osservati negli studi clinici (incidenza $\geq 5\%$ e \geq rispetto al placebo) sono stati confusione, depressione, cadute, traumi accidentali, insonnia, rinite ed infezioni del tratto urinario.

La maggior parte di questi eventi avversi sono stati osservati durante la fase di titolazione. Nausea e vomito, gli eventi avversi più frequenti, si sono protratti per un periodo di tempo inferiore ad una settimana, nella maggior parte dei casi, e la maggioranza dei pazienti ha avuto solo un episodio.

In questi casi può risultare utile la prescrizione di anti-emetici e l'assunzione di quantità adeguate di liquidi.

Eventi avversi osservati negli studi clinici e nell'esperienza post marketing.

<u>Sistema/Organo/Classe</u>	<u>Molto comuni</u>	<u>Comuni</u>	<u>Non comuni</u>	<u>Rare</u>	<u>Molto rare</u>
Infezioni e infestazioni		Rinite Infezioni del tratto urinario			
Disordini del Metabolismo e della nutrizione		Anoressia Diminuzione del peso		Disidratazione (fino a insufficienza e blocco renale) Ipokaliemia	
Disturbi psichiatrici		Confusione Depressione (molto raramente con tendenza al suicidio) Insonnia		Aggressività Agitazione Allucinazioni	
Disturbi del sistema nervoso		Vertigini Sonnolenza Sincope Tremori	Parestesi a	Accessi epilettici	Peggioramento del Parkinsonismo
Apparato uditivo e vestibolare			Tinnito		

Disturbi cardiaci			Aritmia atriale Infarto miocardico o Ischemia miocardica Palpitazioni	Bradicardia (Grave)	Blocco atrio ventricolare
Sistema vascolare			Malattia cerebrovascolare Attacco ischemico transitorio		Ipotensione
Apparato gastrointestinale	Vomito Nausea	Dolore addominale Diarrea Dispepsia			Disfagia Sanguinamento gastrointestinale
Cute e annessi				Rash	Aumentata sudorazione
Apparato muscoscheletrico e tessuto connettivo			Crampi agli arti inferiori		
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione		Astenia Affaticamento Febbre Cefalea Malessere			
Lesioni avvelenamento e complicazioni procedurali		Lesioni da caduta			

La frequenza è definita come: molto comune (>1/10), comune (>1/100; <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1000) e molto rara (<1/10.000).

Alcuni di questi eventi avversi possono essere attribuiti alle proprietà colinomimetiche di galantamina o, in alcuni casi, possono costituire manifestazioni o esacerbazioni dei processi della patologia di base comuni nell'anziano.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Sintomi

E' ipotizzabile che i segni ed i sintomi in caso di significativo sovradosaggio da 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.

In una segnalazione post-marketing, sono stati riportati bradicardia, prolungamento del QT, tachicardia ventricolare e torsione di punta accompagnati da una breve perdita di coscienza in associazione all'ingestione accidentale di otto compresse da 4 mg (32 mg totali) in un'unica giornata.

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 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 una 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, giudicate le migliori da un punto di vista del rapporto beneficio/rischio, sono state considerate 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 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 (NPI, una scala che misura i disturbi comportamentali) ed infine CIBIC-plus (valutazione globale effettuata da un valutatore 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.

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>Trad. 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

[†] Test CMH per differenze con placebo.
* LOCF: Last Observation Carried Forward.

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 di galantamina è mantenuto nei pazienti con la malattia di Alzheimer e concomitante malattia cerebrovascolare. (v.paragrafo 4.4)

In una post hoc analisi per sottogruppi, non si è osservato un effetto statisticamente significativi nel gruppo 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). 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; 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*.

CARATTERISTICHE GENERALI DELLA GALANTAMINA

Assorbimento

L'assorbimento è rapido, con un t_{max} di circa un'ora, sia per le compresse che per la soluzione orale. La biodisponibilità assoluta della galantamina è elevata, $88,5 \pm 5,4\%$. La presenza di cibo rallenta la velocità di assorbimento e riduce la C_{max} 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%.

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 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 della 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 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 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. 7 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 b.i.d., le concentrazioni minime e di picco medie oscillano tra 29-97 ng/ml e 42-137 ng/ml. La farmacocinetica della galantamina è lineare nell'intervallo di dose 4 – 16 mg b.i.d. 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

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 della galantamina. La clearance della 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.

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 della galantamina sono aumentate del 30% circa (v. paragrafo 4.2).

L'eliminazione della 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 della dose (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 un regime di dosaggio di 12 e 16 mg b.i.d. Questi risultati indicano che gli effetti massimali si possono ottenere alle dosi studiate.

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).

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

I dati preclinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo in aggiunta a quelli prevedibili sulla base dell'effetto farmacodinamico della galantamina. Questa assunzione è basata su studi convenzionali farmacologici di sicurezza, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, e potenziale carcinogenico.

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

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Nucleo della compressa

Silice colloidale anidra, crosprovidone, lattosio monoidrato, magnesio stearato e cellulosa microcristallina.

Film di Rivestimento

Ipromellosa, glicole propilenico, talco e titanio diossido (E171).

Le compresse da 4 mg contengono inoltre ferro ossido giallo (E172). Le compresse da 8 mg contengono ferro ossido rosso (E172). Le compresse da 12 mg contengono ferro ossido rosso e giallo-arancio S lacca di alluminio (E110).

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Non pertinente.

6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

2 anni.

6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

6.6 Le compresse sono confezionate in un blister PVC-PE-PVDC/Alluminio contenente 14 compresse.

Confezioni disponibili: 4 mg 14 o 56 compresse; 8 mg 14 o 56 o 112 compresse; 12 mg 56 o 112 o 168 compresse.

6.6 ISTRUZIONI PER L'USO

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 [®] 4 mg 14 compresse rivestite con film	AIC 034752016/M
REMINYL [®] 4 mg 56 compresse rivestite con film	AIC 034752081/M
REMINYL [®] 8 mg 14 compresse rivestite con film	AIC 034752028/M
REMINYL [®] 8 mg 56 compresse rivestite con film	AIC 034752030/M
REMINYL [®] 8 mg 112 compresse rivestite con film	AIC 034752093/M
REMINYL [®] 12 mg 56 compresse rivestite con film	AIC 034752042/M
REMINYL [®] 12 mg 112 compresse rivestite con film	AIC 034752055/M
REMINYL [®] 12 mg 168 compresse rivestite con film	AIC 034752067/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Marzo 2001

10. DATA DI PARZIALE REVISIONE DEL TESTO