INTELEC® ER
GALANTAMINA 8 Y 16 MG

Cápsulas de liberación prolongada
Venta bajo receta
Industria argentina

ACCION TERAPEUTICA
Inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

INDICACIONES
INTELEC® ER está indicado para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer de carácter leve o moderado.

ACCION FARMACOLOGICA
Grupo farmacoterapéutico; ATC Código: N06D A04
La galantamina, es un alcaloide terciario, Constituye un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Asimismo, la galantamina potencia la acción intrinseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotinicos, probablemente a través de su unión a un lugar alostérico del receptor. Por consiguiente, en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer se puede obtener una mayor actividad del sistema colinérgico asociada a una mejoría de la función cognitiva.

FARMACOCINÉTICA
La galantamina es un fármaco con una clearance reducido (clearance plasmático de 300 ml/min aproximadamente) y un volumen de distribución moderado (promedio de Vdss:175l). La galantamina posee una eliminación biexponencial y una vida media terminal de 7 a 8 horas. Después de la administración oral de una dosis única de 8 mg de galantamina como comprimidos, la absorción es rápida: la concentración plasmática máxima asciende a 43 +/-13 ng/ml y se alcanza después de 1,2 horas, y un valor de AUC∞ medio de 427 102 ng/mL La biodisponibilidad oral absoluta de la galantamina es del 88.5%, La administración oral de los comprimidos con alimentos disminuye su velocidad de absorción (reducción de la Cmáx de aproximadamente 25 %), pero no afecta a la cantidad absorbida (AUC). Después de una dosificación oral repetida de 12 mg de galantamina, dos veces al día como comprimidos, las concentraciones plasmáticas mínima y máxima medias fluctúan entre 30 y 90 ng/mL La farmacocinética de la galantamina se mantiene lineal en el intervalo posológico de 4-16 mg dos veces al día.
Existen estudios que demuestran que siete días después de administrar una dosis oral única de 4 mg de ^{3}H-galantamina, se recuperó el 90-97% de radiactividad en la orina y el 2,2-6,3% en las heces. Después de la aplicación i.v. y oral, el 18-22% de la dosis se excreto en forma de galantamina intacta en la orina en 24 horas, con un clearance renal de 65 ml/min, lo que representa el 20-25% del clearance plasmático total.
Las principales vías metabólicas fueron la N-oxidación, N-desmetilación, O-desmeitlación, glucuronidación y epimerización. La O-desmetilación resultó mucho más importante en los metabolizadores rápidos de CYP2D6. Los niveles de excreción de la radiactividad total en la orina y las heces no difirieron en los metabolizadores pobres y extensivos. Los estudios in vitro confirmaron que las principales isoenzimas 2D6 y 3A4 del citocromo P450 fueron las principales isoenzimas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la galantamina. En el plasma de los metabolizadores pobres y extensivos, la galantamina intacta y su glucurónido acumularon la mayor parte de la radiactividad. En el plasma los metabolizadores extensivos, también fue importante el glucurónido de la O-desmetilgalantamina. No pudo detectarse ninguno de los metabolitos activos de la (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y

O-desmetil-norgalantamina) en su forma conjugada en el plasma de los metabolizadores pobres y extensivos, después de administrar una sola dosis. Se detectó norgalantamina en el plasma de los pacientes que recibieron dosis múltiples, pero no representó más del 10% de los niveles de galantamina.
Los datos existentes de los ensayos clínicos realizados con pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina de los pacientes con enfermedad de Alzheimer superan en un 30-40% las apreciadas en sujetos jóvenes sanos. La farmacocinética de la galantamina en los pacientes con alteración hepática leve (5-6 puntos en la escala Child-Pugh) resultó comparable a la de los sujetos sanos. En los pacientes con alteración hepática moderada (7-9 puntos en la escala Child-Pugh), el AUC y la vida media de la galantamina se incrementaron aproximadamente un 30%. Se ha estudiado la disposición de la galantamina en pacientes jóvenes que presentaban distintos grados de función renal. La eliminación de galantamina disminuyó con el clearance de creatinina (Clcr). Las concentraciones plasmáticas de galantamina aumentaron un 38% en los sujetos con una alteración moderada de la función renal (Clcr= 52-104 ml/min) y un 67% en los casos de alteración renal severa (Clcr= 9-51 ml/min), en comparación con un grupo de sujetos de edad y peso similares (Clcr>=121 ml/min). Los estudios existentes indican que no es preciso ajustar la dosis de galantamina en los pacientes con Alzheimer con alteración renal, siempre que el Clcr sea al menos de 9 ml/min (véase Posología y forma de administración), dado que el clearance de esta sustancia es menor en la población con la enfermedad de Alzheimer.
-Unión a proteínas plasmáticas:
La unión de la galantamina a las proteínas plasmáticas es baja: 17,7 ± 0,8%. En el conjunto de la sangre, la galantamina se distribuye principalmente por las células sanguíneas (52,7%) y el agua plasmática (39,0%), mientras que la fracción de galantamina que se une a las proteínas plasmáticas corresponde sólo al 8,4%. La relación entre la concentración sanguínea y la plasmática observada para la galantamina corresponde a 1,17.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACION
Dosificación
INTELEC® ER cápsulas de liberación prolongada debe administrarse una vez al día por la mañana, preferentemente con alimentos. Asegúrese de ingerir una adecuada cantidad de líquido durante el tratamiento.
-Dosis inicial: La dosis inicial recomendada es de 8 mg/día de galantamina durante un período de cuatro semanas.
-Dosis de mantenimiento: La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg/día de galantamina y los pacientes deben mantenerse con 16 mg/día durante por lo menos 4 semanas.
Debe considerarse un aumento en la dosis máxima de mantenimiento recomendada de 24 mg/día después de una evaluación adecuada incluyendo la evaluación del beneficio clínico y tolerabilidad.
No existe efecto de rebote después de la discontinuación abrupta del tratamiento (por ejemplo, en la preparación para una intervención quirúrgica).

-Niños: no se recomienda el uso de galantamina en los niños. No se dispone de datos sobre el empleo de galantamina en pediatría.
-Alteración hepática y renal: los niveles plasmáticos de galantamina pueden aumentar en algunos pacientes con alteración hepática o renal moderada a grave. En los pacientes con una alteración moderada de la función hepática, se comenzará el tratamiento con 4 mg de galantamina una vez al día, preferentemente a la mañana, durante al menos una semana. A continuación, los pacientes deben continuar con 8 mg diarios durante al menos 4 semanas. En estos pacientes, la dosis diaria no excederá los 16 mg (8 mg dos veces al día). No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con alteración hepática severa. Para pacientes con clearance de creatinina mayor a 9 ml/min, no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con alteración renal severa (clearance de creatinina menor a 9 ml/min), no se recomienda el uso de galantamina debido a que no se dispone de datos.

-Tratamiento concomitante: en los pacientes tratados con inhibidores potentes de las enzimas 2D6 6 3A4 del citocromo P450, se tendrá en cuenta una posible reducción posológica (véase interacciones con otros medicamentos u otras formas de interacción).

CONTRAINDICACIONES

No se administrará galantamina a los pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o cualquiera de los excipientes integrantes de la formulación.
El empleo de galantamina está contraindicado en los pacientes con alteración hepática intensa (más de 9 puntos en la escala CHILD) o con insuficiencia renal grave (aclaración de creatinina inferior a 9 ml/min), dado que no se dispone de datos sobre su uso en estas poblaciones.
Embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los pacientes con la enfermedad de Alzheimer pierden peso. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa incluida la galantamina, se ha asociado con adelgazamiento de estos pacientes. Durante el tratamiento se vigilará el peso de los enfermos. Al igual que sucede con otros fármacos colinérgicos, la galantamina debe administrarse con precaución en las siguientes enfermedades:
Enfermedades cardiovasculares: debido a su acción farmacológica, los fármacos colinérgicos ejercen efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo bradicardia). Esta acción se debe tener en cuenta en los pacientes con "enfermedad del nódulo sinusal" u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular y en aquellos que reciban al mismo tiempo fármacos que reduzcan de forma notable la frecuencia cardíaca, como la digoxina y los betabloqueantes. La utilización de galantamina se ha asociado varias veces con bradicardia o síncope intenso.
Enfermedades digestivas: se vigilará la aparición de síntomas en los pacientes con un mayor riesgo de úlcera péptica, por ejemplo, los que refieren antecedentes de enfermedad ulcerosa o aquellos predispuestos a estas enfermedades. No se recomienda la utilización de galantamina en los pacientes con obstrucción digestiva ni en la fase de convalecencia de una operación digestiva.
Enfermedades neurológicas: se cree que los colinérgicos pueden provocar convulsiones generalizadas. No obstante, la actividad convulsiva constituye, en ocasiones, una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. En los trabajos publicados no se ha apreciado ningún aumento de la incidencia de convulsiones con galantamina en comparación con placebo.
Enfermedades pulmonares: los colinérgicos se prescribirán con precaución a los pacientes con antecedentes de asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva, debido a sus acciones. colinérgicas.
Aparato genitourinario: no se recomienda su utilización en los pacientes con obstrucción de las vías urinarias ni en los que se encuentran en fase de recuperación de una intervención de vejiga.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

-Interacciones farmacodinámicas: debido a su mecanismo de acción, la galantarnina no se administrará junto con otros colinérgicos. La galantamina antagoniza el efecto de la medicación anticolinérgica. Como sucede con los colinérgicos, a veces se produce una interacción farmacodinámica con algunos fármacos que reducen de forma notable la frecuencia cardiaca (por ejemplo, digoxina y betabloqueantes). La galantamina, al igual que otros colinérgicos, potencia la relajación muscular ejercida por la succinilcolina durante la anestesia.
Interacciones farmacocinéticas: en la eliminación de galantamina intervienen distintas vías metabólicas y la excreción renal. Según se averiguó en distintos estudios in vitro las enzimas 2D6 y 3A4 del citocromo P450 son las principales responsables del metabolismo de la galantamina.
La inhibición de la secreción de ácido clorhídrico del estómago no afecta a la absorción de galantamina.

-Otros fármacos que afectan el metabolismo de la galantamina: los fármacos que son inhibidores potentes de las enzimas 2D6 y 3A4 del citocromo P450 incrementan el AUC de la galantamina. Numerosos estudios farmacocinéticos con dosis múltiples han revelado que el AUC de la galantamina aumenta en un 30% v en un 40% respectivamente durante la administración simultánea de ketoconazol o de paroxetina. Si se administra al mismo tiempo eritrosina, otro inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, el AUC de la galantamina solo se incrementa en un 10% aproximadamente. El análisis farmacocinético de una población de pacientes con enfermedad de Alzheimer mostró que la aclaración de la galantamina disminuía un 25% a 33% con la administración concomitante de amitriptilina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y quinidina, todos ellos inhibidores de la enzima 2D6. Por eso, durante la instauración del tratamiento con inhibidores potentes de las enzimas 2D6 y 3A4, algunos pacientes experimentan una mayor incidencia de efectos secundarios colinérgicos, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias, y según la tolerabilidad, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis de mantenimiento de la galantamina (véase Posología y forma de administración).
-Efecto de la galantamina sobre el metabolismo de otros fármacos: Las dosis terapéuticas de galantamina (12 mg dos veces al día) no afectan a la cinética de la digoxina ni de la warfarina. La galantamina no modifica la prolongación del tiempo de protrombina provocado por la warfarina.
En los estudios efectuados in Vitro se ha demostrado que la capacidad de inhibición de la galantamina de las formas principales del citocromo humano P450 es muy reducida.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se dispone de estudios realizados empleando galantamina en mujeres embarazadas, por lo tanto la galantamina se empleará durante el embarazo únicamente si los posibles efectos beneficiosos justifican el posible riesgo impuesto al feto.

Lactancia

No se sabe si se excreta galantamina en la leche humana y no se han practicado estudios en mujeres lactantes, por consiguiente no se recomienda su utilización en mujeres que se encuentren amamantando.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

La enfermedad de Alzheimer deteriora en forma progresiva la capacidad de conducir y reduce la capacidad de utilizar máquinas.
Es más, al igual que otros colinérgicos, galantamina puede provocar mareos y somnolencia, que podrían afectar a la capacidad de conducir y utilizar maquinarias, en especial durante las primeras semanas de tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Los acontecimientos adversos más comunes (incidencia ≥ 5% y frecuencia dos veces superior a la del placebo) consisten en náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, anorexia, fatiga, mareos, cefalea, somnolencia y adelgazamiento. Las mujeres son más propensas a las náuseas, los vómitos y la anorexia.
Otros acontecimientos adversos comunes (incidencia ≥ 5% y ≥ placebo) comprenden confusión, caídas, lesiones traumáticas, insomnio, rinitis e infección del aparato urinario.
La mayoría de los acontecimientos adversos se producen durante el período de ajuste posológico. La duración de las náuseas y los vómitos, los acontecimientos más frecuentes, son inferiores a una semana en la mayoría de los casos y casi todos los pacientes sufren únicamente un episodio.
En estos casos, resulta útil la prescripción de antieméticos y un consumo adecuado de líquidos.
El temblor representa un acontecimiento infrecuente relacionado con el tratamiento.
El síncope y la bradicardia intensa suceden rara vez.
No se ha observado ninguna anomalía significativa de los valores de laboratorio.
Otros eventos adversos observados en estudios clínicos son:
Generales: deshidratación (que incluye casos en pacientes con falla renal e insuficiencia renal).
Cardiovascular: Bloqueo AV e hipotensión.

Sistema Nervioso Central: trastornos de conducta, que incluyen agitación/agresión y alucinaciones, convulsiones.
Gastrointestinal: disfagia, hemorragia digestiva alta y baja.
Trastornos metabólicos: hipokalemia.
Algunos de estos eventos adversos pueden atribuirse a las propiedades colinomiméticas de la galantamina o, en algunos casos, pueden representar manifestaciones o exacerbaciones de un proceso o enfermedad subyacente en pacientes ancianos.

SOBREDOSIFICACION
-Síntomas: se prevee que los signos y síntomas de la sobredosis significativa por galantamina sean similares a los observados con las sobredosis por otros colinérgicos. Estos afectan, por lo general, al sistema nervioso central, al sistema nervioso parasimpático y a la unión neuromuscular. Además de debilidad muscular o de fasciculaciones, pueden aparecer algunos o todos los signos de las crisis colinérgicas: náuseas intensas, vómitos, espasmos digestivos, salivación, lagrimeo, excreción urinaria y fecal excesiva, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. La debilidad muscular progresiva, unida broncoespasmo, a la hipersecreción traqueal y al pueden causar dificultad respiratoria gravísima.
-Tratamiento: como cualquier otro caso de sobredosis, se emplearán medidas sostén generales. En los casos graves, se administrarán anticolinérgicos como atropina, como antídoto general de los colinérgicos. Se recomienda una dosis inicial de entre 0,5 y 1,0 mg por vía i.v.; las dosis subsiguientes se basarán en la respuesta clínica. Las estrategias para el tratamiento de la sobredosis están cambiando constantemente, por lo que se aconseja ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para informarse de las últimas recomendaciones sobre el tratamiento de la sobre dosificación.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas TE (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES
Cápsulas de liberación prolongada de 8 y 16 mg que se presentan en envases de 28 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura entre 15-30°C. Proteger de la luz. Mantener las cápsulas de liberación prolongada en el envase original. No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.720
EUROFARMA ARGENTINA S.A. Avda. Gral. San Martin 4550, La Tablada.
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: (54-11) 4003-6400.
Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

Elaborado en: Ingeniero Torcuato Di Tella 968 (B1868BIB), Avellaneda, Prov. de Bs. As. y/o Virgilio 844/56 (C1407BQP), CABA y/o Santa Rosa 3676 (B1644BVF), Victoria, Partido de San Fernando, Bs. As., Argentina y/o Av. Gral. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1751AAP).
Fecha de la última revisión: 16/09/2014.