



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12257-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 1 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-0000-006508-17-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006508-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REMINYL – REMINYL ER / GALANTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GALANTAMINA 4 mg – 8 mg – 12 mg; CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, GALANTAMINA 8 mg – 16 mg – 24 mg; aprobada por Certificado N° 49.248.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REMINYL – REMINYL ER / GALANTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GALANTAMINA 4 mg + 8 mg – 12 mg; CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, GALANTAMINA 8 mg – 16 mg – 24 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT (Cápsulas) y en el documento IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT (Comprimidos).

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.248, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006508-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.12.01 10:02:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
3071517584  
Date: 2017.12.01 10:02:24 -0300'

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**REMINYL® ER  
GALANTAMINA**

Cápsulas de liberación prolongada  
8, 16 y 24 mg de galantamina base

Industria Italiana

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**REMINYL® ER 8 mg**

Galantamina (como galantamina bromhidrato) ..... 8 mg

Excipientes: Esferas de azúcar, polvo de recubrimiento claro 1 (hipromelosa 2910, macrogol 400), etilcelulosa, hipromelosa 2910, ftalato de dietilo.

**REMINYL® ER 16 mg**

Galantamina (como galantamina bromhidrato) ..... 16 mg

Excipientes: Esferas de azúcar, polvo de recubrimiento claro 1 (hipromelosa 2910, macrogol 400), etilcelulosa, hipromelosa 2910, ftalato de dietilo.

**REMINYL® ER 24 mg**

Galantamina (como galantamina bromhidrato) ..... 24 mg

Excipientes: Esferas de azúcar, polvo de recubrimiento claro 1 (hipromelosa 2910, macrogol 400), etilcelulosa, hipromelosa 2910, ftalato de dietilo.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

REMINYL® ER está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve a moderadamente grave.

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_erCAP\_Ph\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUELPIPING ISANIS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
IF-2017-23908598-APN-3-168  
APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antidecencia; código ATC: N06DA04.

### Mecanismo de Acción

La galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, la galantamina mejora la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la unión a un punto alostérico del receptor. En consecuencia, puede lograrse una mayor actividad en el sistema colinérgico asociada a una mejor función cognitiva en pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

### Estudios clínicos

REMINYL® se desarrolló originalmente en forma de comprimidos de liberación inmediata para su administración dos veces al día. Las dosis de galantamina eficaces en estos estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 5 a 6 meses fueron 16, 24 y 32 mg/día. Se determinó que de estas dosis, 16 y 24 mg/día tenían la mejor relación beneficio/riesgo y son las dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de galantamina se ha demostrado mediante medidas de resultados que evalúan los tres principales complejos sintomatológicos de la enfermedad y una escala global: ADAS-cog/11 (el rendimiento basado en la medida de las capacidades cognitivas), DAD y ADCS-ADL-Inventory (mediciones de actividades de la vida cotidiana básicas e instrumentales), Neuropsychiatric Inventory (escala que mide trastornos conductuales) y CIBIC-plus (valoración global realizada por un médico independiente basada en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador).

**Análisis compuesto de los pacientes que respondieron al tratamiento basado en mejoras de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog/11 en comparación con el valor basal y en la puntuación CIBIC-plus sin cambios + mejoría (1-4) y DAD/ADL sin cambios + mejoría. Ver la siguiente tabla.**

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUELPIPING ISANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APCORDERADA

MAT. NAC. N° 13.468

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
 Nro de registro: 49.248



Tratamiento	Mejoría mínima de 4 puntos respecto al valor basal en ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus sin cambios + mejoría							
	Cambio en DAD ≥ 0 GAL-USA-1 y GAL-INT-1 (Mes 6)				Cambio en ADCS/ADL-Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Mes 5)			
	N	n (%) de respondedores	Comparación con placebo		N	n (%) de respondedores	Comparación con placebo	
			Dif. (IC del 95 %)	valor de p†			Dif. (IC del 95 %)	valor de p†
<b>ITT Clásica*</b>								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/día	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Gal 24 mg/día	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
<b>LOCF Tradicional*</b>								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/día	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg/día	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001

\*ITT: Por intención de tratar

†Prueba de CMH de la diferencia respecto a placebo.

\*LOCF: Última observación llevada a cabo.

La eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de REMINYL® ER se investigó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, GAL-INT-10, con aumento de dosis cada 4 semanas y régimen posológico flexible de 16 o 24 mg/día en un tratamiento de 6 meses de duración. Los comprimidos de liberación inmediata de REMINYL® (Gal-IR) se añadieron como una rama de control activo. Se evaluó la eficacia utilizando las puntuaciones de ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus como criterios de eficacia co-primarios y las puntuaciones ADCS-ADL y NPI como criterios secundarios de valoración. Las cápsulas de liberación prolongada de REMINYL® ER (Gal-PR) demostraron mejoras estadísticamente significativas en la puntuación de ADAS-Cog/11 en comparación con placebo, pero no fueron estadísticamente diferentes en la puntuación del CIBIC-plus en comparación con placebo. Los resultados frente a placebo en la puntuación del ADCS-ADL fueron estadística y significativamente mejores en la semana 26.

**Análisis compuesto de los pacientes respondedores en la semana 26 basado en mejoras de al menos 4 puntos comparado con el valor basal en ADAS-Cog/11, puntuación total ADL sin cambios + mejoría (≥0) y no empeoramiento en la puntuación CIBIC-plus (1-4). Ver la siguiente tabla.**

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168  
 IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
 Nro de registro: 49.248



GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR <sup>†</sup>	Gal-PR*	valor de p (Gal-PR* vs. Placebo)
	(N=245)	(N=225)	(N=238)	
Respuesta compuesta: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

<sup>†</sup>Comprimidos de liberación inmediata

\*Cápsulas de liberación prolongada

Demencia vascular o enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular

Los resultados de un estudio doble ciego, controlado con placebo y de 26 semanas de duración, en el cual fueron incluidos pacientes con demencia vascular y pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante ("demencia mixta"), indicaron que el efecto sintomático de la galantamina es mantenido en pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En un análisis de subgrupo post-hoc, no se observó ningún efecto estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes con solo demencia vascular.

En un segundo estudio, controlado con placebo y de 26 semanas de duración, en pacientes con probable demencia vascular, no se demostró un beneficio clínico del tratamiento con galantamina.

**Propiedades farmacocinéticas**

La galantamina es un compuesto alcalino con una constante de ionización (pKa 8,2). Es ligeramente lipofílico y tiene un coeficiente de partición (Log P) entre n-octanol/solución buffer (pH 12) de 1,09. La solubilidad en agua (pH 6) es de 31 mg/ml. La galantamina tiene tres centros quirales. La forma de producción natural es S, R, S. La galantamina es metabolizada parcialmente por varios citocromos, principalmente CYP2D6 y CYP3A4. Se ha demostrado que algunos de los metabolitos formados durante la degradación de la galantamina son activos *in vitro*, pero carecen de relevancia *in vivo*.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de galantamina es alta, 88,5 ± 5,4 %. Las cápsulas de liberación prolongada REMINYL® ER son bioequivalentes con los comprimidos de liberación inmediata

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_erCAP\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUI-PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



administrados dos veces al día en lo que se refiere al  $AUC_{24h}$  y la  $C_{min}$ . El valor de la  $C_{max}$  se alcanza después de 4,4 horas y es alrededor de un 24 % menor que la del comprimido. El alimento no tiene efecto significativo sobre el AUC de las cápsulas de liberación prolongada. La  $C_{max}$  aumentó en alrededor de un 12 % y el  $T_{max}$  aumentó en cerca de 30 minutos al administrar la cápsula después de tomar alimento. Sin embargo, es improbable que estos cambios tengan relevancia clínica.

### Distribución

El volumen medio de distribución es de 175 litros. La unión a proteínas plasmáticas es baja, de un 18%.

### Biotransformación

Hasta un 75 % de la dosis de la galantamina se elimina mediante metabolización. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6 participa en la formación de O-desmetilgalantamina y que el CYP3A4 participa en la formación de N-óxido-galantamina. Los niveles de excreción de la radiactividad total en orina y heces no fueron diferentes entre metabolizadores CYP2D6 lentos y rápidos. En el plasma de metabolizadores lentos y rápidos, la galantamina sin modificar y su glucurónido suponen la mayor parte de la radiactividad de la muestra. Ninguno de los metabolitos activos de la galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetil-norgalantamina) se pudo detectar en su forma no conjugada en plasma de metabolizadores lentos y rápidos después de administraciones únicas. La norgalantamina fue detectable en plasma de pacientes después de administraciones repetidas, pero sin llegar a representar más del 10% de los niveles de la galantamina. Estudios *in vitro* indicaron que la potencia inhibitoria de la galantamina en las principales formas del citocromo P450 humano es muy baja.

### Eliminación

La concentración plasmática de galantamina desciende biexponencialmente, con una vida media terminal de alrededor de 8-10 horas en sujetos sanos. El aclaramiento oral característico en la población objetivo es de alrededor de 200 ml/min, con una variabilidad intersujetos de un 30 % según se deriva del análisis poblacional de los comprimidos de liberación inmediata. Siete días después de una dosis oral única de 4 mg de  $^3H$ -galantamina, se recuperó el 90-97 % de la radiactividad en orina y el 2,2-6,3 % en heces. Después de la infusión intravenosa y la administración oral, el 18-22 % de la dosis se excretó como galantamina inalterada a través de la orina en 24 horas, con un aclaramiento renal de  $68,4 \pm 22,0$  ml/min, lo que representa un 20-25 % del aclaramiento plasmático total.

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUEHUETZANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.164

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



### Linealidad de la dosis

La farmacocinética de galantamina en las cápsulas de liberación prolongada de REMINYL® ER es proporcional a la dosis dentro del intervalo posológico estudiado de 8 a 24 mg una vez al día en los grupos etarios de ancianos y jóvenes.

### Características en pacientes con la enfermedad de Alzheimer

Los datos de estudios clínicos en pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer son un 30-40% más elevadas que en sujetos jóvenes sanos, principalmente debido a la edad avanzada y a la disminución de la función renal. Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento en mujeres fue un 20 % menor que en varones. El aclaramiento de galantamina en metabolizadores lentos del CYP2D6 es cerca de un 25 % inferior que en los metabolizadores rápidos, pero no se observa bimodalidad en la población. Por lo tanto, no se considera que el estado metabólico del paciente tenga importancia clínica en el conjunto de la población.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

La eliminación de galantamina disminuye al reducirse el aclaramiento de creatinina, según se ha observado en un estudio con sujetos con insuficiencia renal. En comparación con los pacientes con Alzheimer, las concentraciones plasmáticas máximas y valle no aumentaron en los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\geq 9$  ml/min. Por lo tanto, no se espera un aumento de los eventos adversos y no es necesario ajustar la dosis (ver sección "Posología y forma de administración").

#### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la galantamina en sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 - 6) fue comparable a la de los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 - 9), el AUC y la vida media de galantamina aumentaron cerca de un 30 % (ver sección "Posología y forma de administración").

### Relación farmacocinética/farmacodinamia

No se observaron correlaciones evidentes entre las concentraciones plasmáticas promedio y los parámetros de eficacia (es decir, cambio en ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus en el mes 6) en los grandes estudios de fase III con un régimen posológico de 12 y 16 mg dos veces al día.

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_erCAP\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUIEI PING TSANG  
CO-DIRECTOR TÉCNICA  
APODERADA

IF-2017-23003598-APP-~~DERM~~#ANMAT



Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



Las concentraciones plasmáticas en pacientes que presentaron síncope estuvieron dentro del mismo intervalo que en otros pacientes tratados con la misma dosis.

Se ha demostrado que la aparición de náuseas se correlaciona con la presencia de concentraciones plasmáticas máximas elevadas (ver sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

#### Adultos/Pacientes de edad avanzada

##### *Antes de iniciar el tratamiento*

El diagnóstico de una posible demencia de tipo Alzheimer debe confirmarse adecuadamente de acuerdo a las guías clínicas actuales (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

##### *Dosis inicial*

La dosis inicial recomendada es de 8 mg/día durante 4 semanas.

##### *Dosis de mantenimiento*

La tolerancia y dosificación de galantamina debe reevaluarse de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses después de iniciar el tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico de galantamina y la tolerancia de los pacientes al tratamiento, deberá seguirse evaluando periódicamente de acuerdo con las guías clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento podrá continuarse mientras exista un beneficio terapéutico favorable y el paciente tolere el tratamiento con galantamina. En caso de que no haya evidencia de un efecto terapéutico o el paciente no tolere el tratamiento, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con galantamina.

La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg/día y los pacientes deben mantenerse con 16 mg/día durante al menos 4 semanas.

El aumento a la dosis de mantenimiento de 24 mg/día debe ser considerada de forma individualizada, tras una adecuada valoración tanto del beneficio clínico como de la tolerabilidad.

En los pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren la dosis de 24 mg/día, debe considerarse una reducción de la dosis a 16 mg/día.

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

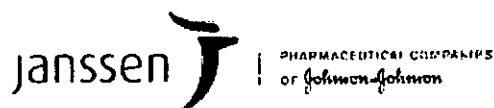
HA approval date:

AR\_GALA\_erCAP\_Phl\_EUPI

FARM. MULTIPING + SANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2017-25903598-APN DERM#ANMAT  
Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



### *Interrupción del tratamiento*

No existe efecto rebote tras la suspensión abrupta del tratamiento (por ejemplo, en la preparación para una intervención quirúrgica).

### *Cambio de REMINYL® comprimidos a REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada*

Se recomienda administrar la misma dosis diaria total de galantamina a los pacientes. Los pacientes que cambian a un régimen de dosificación de una vez al día, deberán tomar su última dosis de REMINYL® comprimidos por la noche y empezar la mañana siguiente con REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada una vez al día.

### Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de galantamina pueden aumentar en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección "Propiedades Farmacocinéticas").

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 9$  ml/min.

El uso de galantamina está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min (ver sección "Contraindicaciones").

### Insuficiencia hepática

Las concentraciones plasmáticas de galantamina pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección "Propiedades Farmacocinéticas").

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7-9), basándose en un modelo farmacocinético, se recomienda que la dosis de inicio sea una cápsula de liberación prolongada de 8 mg en días alternos, preferiblemente por la mañana, durante 1 semana. A partir de entonces, los pacientes deben continuar con 8 mg una vez al día durante 4 semanas. En estos pacientes, la dosis diaria no debe exceder los 16 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh superior a 9), está contraindicado el uso de galantamina (ver sección "Contraindicaciones").

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI

FARM. HUI PING ISANG  
SO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAT NAC N° 13.168

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



### Tratamiento concomitante

Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o del CYP3A4 (ver sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

### Población pediátrica

No existe un uso relevante de galantamina en la población pediátrica.

### Forma de administración

Las cápsulas de liberación prolongada de REMINYL® ER se deben administrar por vía oral, una vez al día por la mañana, preferentemente con alimento. Las cápsulas deben tragarse enteras junto con algún líquido. Las cápsulas no deben masticarse ni triturarse.

Debe asegurarse una adecuada ingesta de líquido durante el tratamiento (ver sección "Reacciones adversas").

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición Cualitativa y Cuantitativa.

Dado que no se dispone de datos sobre el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh superior a 9) y en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min, la galantamina está contraindicada en estas poblaciones. La galantamina está contraindicada en pacientes que presentan tanto insuficiencia renal como insuficiencia hepática significativas.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Tipos de demencia

Reminyl está indicado en pacientes con demencia de tipo Alzheimer leve a moderadamente grave. No se ha demostrado el beneficio de galantamina en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria. En 2 estudios clínicos de 2 años de duración en pacientes con

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-271-5366

FARM. HUEI PING ISANG

COORDINADOR TÉCNICO

IF-2017-23903598-APN-DEPM#ANMAT

GOB. BA

2016-271-5366

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



deterioro cognitivo leve (tipos más leves de deterioro de la memoria que no cumplen los criterios de demencia de tipo Alzheimer), el tratamiento con galantamina no demostró ningún beneficio sobre el deterioro cognitivo ni disminuyó la conversión clínica a demencia. La tasa de mortalidad en el grupo tratado con galantamina fue significativamente mayor que en el grupo placebo, 14/1026 (1,4%) en los pacientes tratados con galantamina y 3/1022 (0,3%) en los pacientes a los que se les administró placebo. El motivo de las muertes fue diverso. En el grupo tratado con galantamina, la causa de alrededor de la mitad de las muertes fue de tipo vascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita). Se desconoce la importancia de este hallazgo en el tratamiento de pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

No se observó aumento de la mortalidad en el grupo tratado con galantamina de un estudio controlado con placebo, aleatorizado y a largo plazo en 2045 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. La tasa de mortalidad en el grupo placebo fue significativamente más elevada que en el grupo de galantamina. Hubo 56/1021 (5,5%) muertes de pacientes que recibieron placebo y 33/1024 (3,2%) muertes de pacientes que recibieron galantamina (razón de riesgos e intervalo de confianza del 95% de 0,58 [0,37, 0,89]; p=0,011).

El diagnóstico de demencia tipo Alzheimer debe hacerse conforme a las directrices vigentes por un médico experimentado. El tratamiento con galantamina debe realizarse bajo la supervisión de un médico y sólo debe iniciarse si se dispone de un cuidador que vigile regularmente la toma del medicamento por el paciente.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda) en pacientes que reciben Reminyl (ver sección "Reacciones adversas"). Se recomienda que los pacientes sean informados acerca de los signos de reacciones graves de la piel, y que se suspenda el uso de Reminyl ante la primera aparición de erupción cutánea.

#### Control del peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pierden peso. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, incluida la galantamina, se ha asociado a pérdida de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento, se deberá monitorear el peso de los pacientes

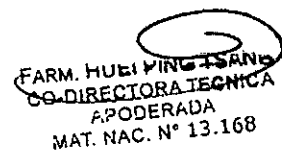
Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es



IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



### Afecciones que requieren precaución

Como sucede con otros colinomiméticos, la galantamina debe administrarse con cautela en las siguientes enfermedades:

#### *Trastornos cardiacos*

Debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca, incluyendo bradicardia y todos los tipos de bloqueo del nodo auriculoventricular (ver sección "Reacciones adversas"). Los posibles efectos de esta acción pueden ser especialmente importantes en pacientes con "enfermedad del nodo sinusal" u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular así como en aquellos que utilizan de forma concomitante medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca, tales como digoxina y betabloqueantes o en pacientes con alteración de electrolitos no corregida (por ejemplo: hiperpotasemia, hipopotasemia).

Se debe tener precaución cuando se administre galantamina a pacientes con enfermedades cardiovasculares, por ejemplo en pacientes que hayan sufrido recientemente un infarto de miocardio o en pacientes en los que se diagnostique fibrilación auricular, bloqueo cardiaco de segundo grado o mayor, angina de pecho inestable o insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente grupo NYHA III-IV.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con galantamina, se observó un aumento de la incidencia de ciertos efectos adversos cardiovasculares (ver sección "Reacciones adversas").

#### *Trastornos gastrointestinales*

Los pacientes con riesgo elevado de desarrollar úlceras pépticas, como los que presentan antecedentes de enfermedad ulcerosa o predisposición a padecer estas enfermedades, incluyendo aquellos que reciben concomitantemente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), deberán ser monitoreados ante la posible aparición de síntomas. No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con obstrucción gastrointestinal o convalecientes de cirugía gastrointestinal.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Se han informado convulsiones con galantamina (ver sección "Reacciones adversas"). La actividad convulsiva puede ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. En raras ocasiones, un incremento del tono colinérgico puede empeorar los síntomas parkinsonianos.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI Feb-17

FARM. HUEL PING TSANG  
DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2017-23903-SUB-APROBADA PN-DERM#ANMAT  
MAF-10-2016-17585\_es

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



En un análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con galantamina, se observaron con poca frecuencia efectos adversos cerebrovasculares (ver sección "Reacciones adversas"). Esto debe tenerse en cuenta cuando se administre galantamina a pacientes con enfermedad cerebrovascular.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Los colinomiméticos deben prescribirse con cautela en pacientes con antecedentes de asma grave, de enfermedad pulmonar obstructiva o de infecciones pulmonares activas (por ejemplo, neumonía).

#### *Trastornos renales y urinarios*

No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con obstrucción urinaria o que se recuperan de cirugía vesical.

#### *Intervenciones quirúrgicas y médicas*

La galantamina, como colinomimético, es probable que aumente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia, especialmente en casos de deficiencia de pseudocolinesterasa.

Excipientes de REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada

Las cápsulas de liberación prolongada REMINYL® ER contienen sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### ***Interacciones farmacodinámicas***

Debido a su mecanismo de acción, la galantamina no debe administrarse concomitantemente con otros colinomiméticos (tales como ambenonio, donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina administrada sistémicamente). La galantamina tiene el potencial para antagonizar el efecto de los fármacos anticolinérgicos. La medicación anticolinérgica, como atropina, debe interrumpirse inmediatamente ya que existe un riesgo potencial de exacerbación de los efectos de la galantamina. Como era de esperar con los colinomiméticos, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica con medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardíaca tales como digoxina, betabloqueantes, ciertos agentes bloqueadores de los canales de

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUEI PING TSAN  
CO-DIRECTOR TÉCNICA  
APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



calcio y amiodarona. Se debe tener precaución con medicamentos que tienen potencial para causar torsada de punta. En estos casos debe considerarse la posibilidad de realizar un ECG.

La galantamina, como colinomimético, es probable que aumente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia, especialmente en casos de deficiencia de pseudocolinesterasa.

#### Interacciones farmacocinéticas

En la eliminación de galantamina participan varias vías metabólicas y la excreción renal. La posibilidad de interacciones clínicamente relevantes es baja. Sin embargo, la aparición de interacciones significativas puede ser clínicamente relevante en casos individuales.

La administración concomitante con alimento reduce la velocidad de absorción de galantamina pero no afecta al grado de absorción. Se recomienda tomar REMINYL® ER con alimentos para reducir los efectos secundarios colinérgicos

#### Otros medicamentos que afectan el metabolismo de la galantamina

Estudios formales de interacción con medicamentos demostraron un aumento de la biodisponibilidad de la galantamina en aproximadamente 40% durante la administración concomitante con paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6) y en 30% y 12% durante el tratamiento con ketoconazol y eritromicina (ambos inhibidores del CYP3A4). Por lo tanto, durante el inicio del tratamiento con inhibidores potentes del CYP2D6 (p. ej. quinidina, paroxetina o fluoxetina) o del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol o ritonavir), los pacientes pueden experimentar un aumento de la incidencia de reacciones adversas colinérgicas, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias, se considerará, en base a la tolerabilidad, una reducción de la dosis de mantenimiento de galantamina (ver sección "Posología y forma de administración").

La memantina, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la galantamina (como REMINYL® ER 16 mg cápsulas de liberación prolongada una vez al día) en estado estacionario, a una dosis de 10 mg una vez al día durante 2 días seguido por 10 mg dos veces al día durante 12 días.

#### Efecto de la galantamina sobre el metabolismo de otros medicamentos

La galantamina a dosis terapéuticas de 24 mg/día no tuvo efectos sobre la cinética de la digoxina aunque pueden aparecer interacciones farmacodinámicas (ver también interacciones farmacodinámicas).


Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_erCAP\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

  
FARM. HUIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
IF-2017-23903598AAPN-1388#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



La galantamina a dosis terapéuticas de 24 mg/día no tuvo efectos sobre la cinética y el tiempo de protrombina de la warfarina.

### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no indican riesgos especiales para los humanos, según estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

Los estudios de toxicidad reproductiva revelaron un leve retraso del desarrollo en ratas y conejos con dosis por debajo del umbral de toxicidad en las mujeres embarazadas.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición durante el embarazo para la galantamina. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Se recomienda precaución al prescribir el medicamento a mujeres embarazadas.

#### Lactancia

Se desconoce si la galantamina se excreta por la leche materna ni se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que siguen tratamiento con galantamina no deben amamantar a sus hijos.

#### Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de galantamina sobre la fertilidad humana.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de galantamina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es de menor a moderada. Los síntomas incluyen mareos y somnolencia, especialmente durante las primeras semanas posteriores al inicio del tratamiento.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUEL PING ISAWO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT



Producto: REMINYL® ER  
 Nro de registro: 49.248



**REACCIONES ADVERSAS**

La tabla a continuación muestra los datos obtenidos con REMINYL® ER en ocho estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo (N=6.502), cinco estudios clínicos abiertos (N=1.454) y de las notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas fueron náuseas (21%) y vómitos (11%). Estas reacciones adversas se produjeron principalmente durante el periodo de ajuste de la dosis, tuvieron una duración inferior a una semana en la mayor parte de los casos y la mayoría de los pacientes sólo experimentaron un episodio. En estos casos puede ser útil la prescripción de antieméticos y la administración de una ingesta adecuada de líquidos.

En un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el perfil de seguridad del tratamiento con REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada una vez al día fue similar en cuanto a frecuencia y naturaleza al observado con los comprimidos.

Estimación de la frecuencia: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); y muy raros (<1/10.000).

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones; Depresión	Alucinaciones visuales; Alucinaciones auditivas	
Trastornos del sistema nervioso		Síncope; Mareos; Temblor; Cefalea; Somnolencia; Letargo	Parestesia; Pérdida del gusto; Hipersomnias; Convulsiones*	
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído			Acúfenos	

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI

FARM. HUEI MING SANG  
 CO-DIRECTOR TÉCNICA  
 IF-2017-23903598-APN/DERM#ANMAT  
 2016-17 N° 3508

Producto: REMINYL® ER  
 Nro de registro: 49.248



Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del laberinto				
Trastornos cardíacos		Bradicardia	Extrasístoles supraventriculares; Bloqueo auriculoventricular de primer grado; Bradicardia sinusal; Palpitaciones	Bloqueo auriculoventricular completo
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión; Rubor	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos; Náuseas	Dolor abdominal; Dolor de la parte alta del abdomen; Diarrea; Dispepsia; Malestar abdominal	Arcadas	
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	Síndrome de Stevens-Johnson; Pustulosis exantemática generalizada aguda; Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Debilidad muscular	
Trastornos generales y		Fatiga; Astenia;		

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

PARM. MUEFFING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.100

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
 Nro de registro: 49.248



Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
alteraciones en el lugar de administración		Malestar		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento		Caídas; Laceración		

\*Los efectos relacionados con la clase notificados con medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento de la demencia, incluyen convulsiones/crisis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento con posterioridad a su autorización. Esto permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

**SOBREDOSIS**

**Síntomas**

Es previsible que los signos y síntomas de una sobredosis significativa de galantamina sean similares a los de la sobredosis con otros colinomiméticos. Estos efectos involucran, generalmente, al sistema nervioso central, al sistema nervioso parasimpático y la unión neuromuscular. Además de debilidad muscular o fasciculaciones, pueden desarrollarse algunos o todos los signos de una crisis colinérgica: náuseas intensas, vómitos, espasmos gastrointestinales, salivación, lagrimeo, micción, defecación, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. El incremento de la debilidad muscular junto a la hipersecreción traqueal y al broncoespasmo pueden poner en peligro la vía respiratoria.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revisión: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168  
 IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



Existen informes posteriores a la comercialización en los que se notificaron casos de torsada de punta, prolongación del intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular y pérdida momentánea de consciencia asociados a sobredosis accidentales de galantamina. Se ha dado un caso en el que la dosis ingerida conocida fue ocho comprimidos de 4 mg (32 mg en total) en un solo día.

Se informaron dos casos más de toma accidental de 32 mg (náuseas, vómitos y sequedad de boca; náuseas, vómitos y dolor de pecho subesternal) y uno de 40 mg (vómitos) que dieron lugar a períodos de hospitalizaciones breves para observación con recuperación completa. Un paciente, al que se le prescribió 24 mg/día y que tenía antecedentes de alucinaciones durante los dos años anteriores, recibió equivocadamente 24 mg dos veces al día durante 34 días y desarrolló alucinaciones que requirieron hospitalización. Otro paciente al que se le prescribió 16 mg/día de solución oral, inadvertidamente tomó 160 mg (40 ml) y experimentó sudoración, vómitos, bradicardia y presíncope una hora después, el cual necesitó tratamiento hospitalario. Sus síntomas se resolvieron en 24 horas.

### Tratamiento

Como en cualquier otro caso de sobredosis, deben usarse medidas generales de soporte vital. En casos graves, se pueden emplear anticolinérgicos, tales como la atropina, como antídoto general para colinómiméticos. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg por vía intravenosa basándose las dosis posteriores en la respuesta clínica.

Dada la continua evolución de las estrategias para el tratamiento de los casos de sobredosis, lo más aconsejable sería ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para determinar cuáles son las últimas recomendaciones para el tratamiento de una sobredosis.

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono: (011) 4962-6666 ó 4962-2247, o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

### CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C y 30°C.

### PRESENTACIONES

Cápsulas de liberación prolongada REMINYL® ER: sin precauciones especiales para su almacenamiento.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL  
QC: BDM

AR\_GALA\_erCAP\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

Producto: RÉMINYL® ER  
Nro de registro: 49.248



**Presentación:**

Estuches conteniendo blisters con:

7, 28 ó 56 cápsulas de 8 mg;

7, 28 ó 56 cápsulas de 16 mg;

7, 28 ó 56 cápsulas de 24 mg.

Elaborado en:

Fabricación de pellets de liberación prolongada: Janssen Pharmaceutica N.V.  
Lammedries 54, 2250 Olen, Bélgica.

Fabricación del producto final y liberación: Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Italia.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica SA.  
Mendoza 1259 (1428) – Buenos Aires, Argentina.  
Certificado N°: 49.248  
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

**Centro de Atención al Cliente:**

Por correo electrónico: [infojanssen@lanar.inj.com](mailto:infojanssen@lanar.inj.com)

Por teléfono:

Argentina: 0800 122 0238

**Fecha de última revisión:**

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT  
AR\_GALA\_erCAP\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-23903598-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 11 de Octubre de 2017

**Referencia:** prospectos capsulas 6508-17-1 certif 49248

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2017.10.11 15:11:30 -03'00'

Galeno Rojas  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2017.10.11 15:11:31 -03'00'

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



## PROYECTO DE PROSPECTO

### REMINYL® GALANTAMINA Comprimidos recubiertos

Industria Italiana

Venta bajo receta

#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los comprimidos REMINYL® contienen una cantidad de hidrobromuro de galantamina que equivale respectivamente a 4, 8 y 12 mg de base de galantamina.

#### FORMA FARMACÉUTICA

##### **Comprimidos con cubierta pelicular para uso oral**

- 4 mg de galantamina en forma de comprimidos blanquecinos, redondos y biconvexos con la inscripción "JANSSEN" en una cara y "G4" en la otra;
- 8 mg de galantamina en comprimidos biconvexos, redondos y rosas con la inscripción "JANSSEN" en una cara y "G8" en la otra;
- 12 mg de galantamina en forma de comprimidos pardo-anaranjados, redondos y biconvexos con la inscripción "JANSSEN" en una cara y "G12" en la otra.

##### **Lista de excipientes:**

###### *Comprimidos con cubierta pelicular*

###### **Núcleo de los comprimidos:**

Los componentes inactivos son dióxido de silicio coloidal, crospovidona, lactosa monohidrato, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

###### **Recubrimiento pelicular:**

Los componentes inactivos son: hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), propilenglicol, talco y dióxido de titanio.

Los comprimidos de 4 mg contienen además óxido de hierro amarillo. Los comprimidos de 8 mg contienen óxido de hierro rojo. Los comprimidos de 12 mg contienen óxido de hierro rojo y laca de aluminio amarillo naranja S.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

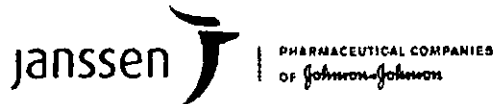
QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUI PING SANG  
OC-DIRECTORA TÉCNICA  
PROPERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

REMINYL® está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve a moderadamente grave.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antidemencia; código ATC: N06DA04.

### Mecanismo de Acción

La galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, la galantamina mejora la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la unión a un punto alostérico del receptor. En consecuencia, puede lograrse una mayor actividad en el sistema colinérgico asociada a una mejor función cognitiva en pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

### **Estudios clínicos**

Las dosis de galantamina eficaces en estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 5 a 6 meses fueron 16, 24 y 32 mg/día.

Se determinó que de estas dosis, 16 y 24 mg/día tenían la mejor relación beneficio/riesgo y son las dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de galantamina se ha demostrado mediante medidas de resultados que evalúan los tres principales complejos sintomatológicos de la enfermedad y una escala global: ADAS-cog (el rendimiento basado en la medida de las capacidades cognitivas), DAD y ADCS-ADL-Inventory (mediciones de actividades de la vida cotidiana básicas e instrumentales), Neuropsychiatric Inventory (escala que mide trastornos conductuales) y CIBIC-plus (valoración global realizada por un médico independiente basada en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador).

**Análisis compuesto de los pacientes que respondieron al tratamiento basado en mejoras de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog/11 en comparación con el valor basal y en la puntuación CIBIC-plus sin cambios + mejoría (1-4) y DAD/ADL sin cambios + mejoría. Ver la siguiente tabla.**

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

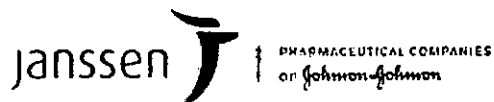
AR\_GALA\_FCT\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUELING ISANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.108



Producto: REMINYL®  
 Nro de registro: 49.248



Tratamiento	Mejoría mínima de 4 puntos respecto al valor basal en ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus sin cambios + mejoría							
	Cambio en DAD ≥0 GAL-USA-1 y GAL-INT-1 (Mes 6)				Cambio en ADCS/ADL-Inventory ≥0 GAL-USA-10 (Mes 5)			
	N	n (%) de respondedores	Comparación con placebo		N	n (%) de respondedores	Comparación con placebo	
			Dif. (IC del 95 %)	valor de p†			Dif. (IC del 95 %)	valor de p†
<b>ITT Clásica*</b>								
Placebo	422	21 (5.0)	-	-	273	18 (6.6)	-	-
Gal 16 mg/día	-	-	-	-	266	39 (14.7)	8,1 (3, 13)	0.003
Gal 24 mg/día	424	60 (14.2)	9,2 (5, 13)	<0.001	262	40 (15.3)	8,7 (3, 14)	0.002
<b>LOCF Tradicional*</b>								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/día	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0.005
Gal 24 mg/día	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0.001

\*ITT: Por intención de tratar

†Prueba de CMH de la diferencia respecto a placebo.

\*LOCF: Última observación llevada a cabo

Demencia vascular o enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular

Los resultados de un estudio doble ciego, controlado con placebo y de 26 semanas de duración, en el cual fueron incluidos pacientes con demencia vascular y pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante ("demencia mixta"), indicaron que el efecto sintomático de la galantamina es mantenido en pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En un análisis de subgrupo post-hoc, no se observó ningún efecto estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes con solo demencia vascular. En un segundo estudio, controlado con placebo y de 26 semanas de duración, en pacientes con probable demencia vascular, no se demostró un beneficio clínico del tratamiento con galantamina.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIE BING ESAN  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 AFUERADA  
 MAT. NAC. N° 13.162

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



### Propiedades farmacocinéticas

La galantamina es un compuesto alcalino con una constante de ionización (pKa 8,2). Es ligeramente lipofílico y tiene un coeficiente de partición (Log P) entre n-octanol/solución buffer (pH 12) de 1,09. La solubilidad en agua (pH 6) es de 31 mg/ml. La galantamina tiene tres centros quirales. La forma de producción natural es S, R, S. La galantamina es metabolizada parcialmente por varios citocromos, principalmente CYP2D6 y CYP3A4. Se ha demostrado que algunos de los metabolitos formados durante la degradación de la galantamina son activos *in vitro*, pero carecen de relevancia *in vivo*.

### Absorción

La absorción es rápida con una  $t_{\max}$  de aproximadamente 1 hora después de ambos comprimidos y la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de galantamina es alta,  $88,5 \pm 5,4$  %. La presencia de alimentos retrasa la tasa de absorción y reduce la  $C_{\max}$  en aproximadamente el 25% sin afectar el grado de absorción (AUC).

### Distribución

El volumen medio de distribución es de 175 litros. La unión a proteínas plasmáticas es baja, de un 18%.

### Biotransformación

Hasta un 75 % de la dosis de la galantamina se elimina mediante metabolización. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6 participa en la formación de O-desmetilgalantamina y que el CYP3A4 participa en la formación de N-óxido-galantamina. Los niveles de excreción de la radiactividad total en orina y heces no fueron diferentes entre metabolizadores CYP2D6 lentos y rápidos. En el plasma de metabolizadores lentos y rápidos, la galantamina sin modificar y su glucurónido suponen la mayor parte de la radiactividad de la muestra. Ninguno de los metabolitos activos de la galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetilnorgalantamina) se pudo detectar en su forma no conjugada en plasma de metabolizadores lentos y rápidos después de administraciones únicas. La norgalantamina fue detectable en plasma de pacientes después de administraciones repetidas, pero sin llegar a representar más del 10% de los niveles de la galantamina. Estudios *in vitro* indicaron que la potencia inhibitoria de la galantamina en las principales formas del citocromo P450 humano es muy baja.

### Eliminación

La concentración plasmática de galantamina desciende biexponencialmente, con una vida media terminal de alrededor de 7-8 horas en sujetos sanos. El aclaramiento oral característico.

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_3

IF-2017-23903423-AIPNEDIR/ELIANE TSANG

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.16B

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



en la población objetivo es de alrededor de 200 ml/min, con una variabilidad intersujetos de un 30 % según se deriva del análisis poblacional. Siete días después de una dosis oral única de 4 mg de <sup>3</sup>H-galantamina, se recuperó el 90-97 % de la radiactividad en orina y el 2,2-6,3 % en heces. Después de la infusión intravenosa y la administración oral, el 18-22 % de la dosis se excretó como galantamina inalterada a través de la orina en 24 horas, con un aclaramiento renal de 68,4 ± 22,0 ml/min, lo que representa un 20-25 % del aclaramiento plasmático total.

#### Linealidad de la dosis

Después de la administración oral de 12 y 16 mg de galantamina dos veces al día como comprimidos, la media de las concentraciones plasmáticas valle y máxima fluctuaron entre 29-97 ng/ml y 42-137 ng/ml. La farmacocinética de la galantamina es lineal en el rango de dosis de 4-16 mg dos veces al día. En los pacientes que reciben 12 o 16 mg dos veces al día, no se observó acumulación de galantamina entre los meses 2 y 6.

#### Características en pacientes con la enfermedad de Alzheimer

Los datos de estudios clínicos en pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer son un 30-40% más elevadas que en sujetos jóvenes sanos. Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento en mujeres fue un 20 % menor que en varones. No se hallaron efectos importantes propiamente dichos o de raza sobre el aclaramiento de galantamina. El aclaramiento de galantamina en metabolizadores lentos del CYP2D6 es cerca de un 25 % inferior que en los metabolizadores rápidos, pero no se observa bimodalidad en la población. Por lo tanto, no se considera que el estado metabólico del paciente tenga importancia clínica en el conjunto de la población.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

La eliminación de galantamina disminuye al reducirse el aclaramiento de creatinina, según se ha observado en un estudio con sujetos con insuficiencia renal. En comparación con los pacientes con Alzheimer, las concentraciones plasmáticas máximas y valle no aumentaron en los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥9ml/min. Por lo tanto, no se espera un aumento de los eventos adversos y no es necesario ajustar la dosis (ver sección "Posología y forma de administración").

##### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la galantamina en sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 - 6) fue comparable a la de los sujetos sanos. En los pacientes con

Specialist: SF

MAF revision: VL

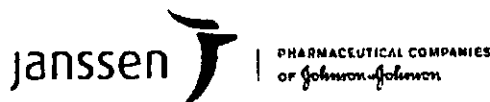
QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_FCT\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-17.3

IF-2017-2390524-APN-DE-ARMAT  
FABR. HUIEIPING SANK  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), el AUC y la vida media de galantamina aumentaron cerca de un 30 % (ver sección "Posología y forma de administración").

#### Relación farmacocinética/farmacodinamia

No se observaron correlaciones evidentes entre las concentraciones plasmáticas promedio y los parámetros de eficacia (es decir, cambio en ADAS-Cog11 y CIBIC-plus en el mes 6) en los grandes estudios de fase III con un régimen posológico de 12 y 16 mg dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas en pacientes que presentaron síncope estuvieron dentro del mismo intervalo que en otros pacientes tratados con la misma dosis.

Se ha demostrado que la aparición de náuseas se correlaciona con la presencia de concentraciones plasmáticas máximas elevadas (ver sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

#### Posología

##### Adultos/Pacientes de edad avanzada

##### *Antes de iniciar el tratamiento*

El diagnóstico de una posible demencia de tipo Alzheimer debe confirmarse adecuadamente de acuerdo a las guías clínicas actuales (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

##### *Dosis inicial*

La dosis inicial recomendada es de 8 mg/día (4 mg dos veces al día) durante 4 semanas.

##### *Dosis de mantenimiento*

La tolerancia y dosificación de galantamina debe reevaluarse de forma regular, preferiblemente a los 3 meses después de iniciar el tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico de galantamina y la tolerancia de los pacientes al tratamiento, deberá seguirse evaluando periódicamente de acuerdo con las guías clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento podrá continuarse mientras exista un beneficio terapéutico favorable y el paciente tolere el tratamiento con galantamina. En caso de que no haya evidencia de un efecto terapéutico o el

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_038

IF-2017-23903423-APN-DRM/HAN/MA/110

SECRETARÍA TÉCNICA

APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



paciente no tolere el tratamiento, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con galantamina.

La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg/día (8 mg dos veces al día) y los pacientes deben mantenerse con 16 mg/día durante al menos 4 semanas.

El aumento a la dosis de mantenimiento de 24 mg/día (12 mg dos veces al día) debe ser considerada de forma individualizada, tras una adecuada valoración tanto del beneficio clínico como de la tolerabilidad.

En los pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren la dosis de 24 mg/día, debe considerarse una reducción de la dosis a 16 mg/día.

#### *Interrupción del tratamiento*

No existe efecto rebote tras la suspensión abrupta del tratamiento (por ejemplo, en la preparación para una intervención quirúrgica).

#### Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de galantamina pueden aumentar en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección "Propiedades Farmacocinéticas").

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 9$  ml/min. El uso de galantamina está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min (ver sección "Contraindicaciones").

#### Insuficiencia hepática

Las concentraciones plasmáticas de galantamina pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección "Propiedades Farmacocinéticas").

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7-9), basándose en un modelo farmacocinético, se recomienda que la dosis de inicio sea de 4 mg una vez al día, preferiblemente por la mañana, durante al menos 1 semana. A partir de entonces, los pacientes deben continuar con 4 mg dos veces al día durante al menos 4 semanas. En estos pacientes, la dosis diaria no debe exceder 8 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh superior a 9), está contraindicado el uso de galantamina (ver sección "Contraindicaciones").

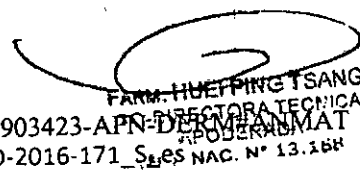
Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S



Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Tratamiento concomitante

Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o del CYP3A4 (ver sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Población pediátrica

No existe un uso relevante de galantamina en la población pediátrica.

Forma de administración

Los comprimidos de REMINYL® se deben administrar por vía oral, dos veces al día, preferiblemente con el desayuno y la cena. Debe asegurarse una adecuada ingesta de líquido durante el tratamiento (ver sección "Reacciones adversas").

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Forma Farmacéutica*.

Dado que no se dispone de datos sobre el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh superior a 9) y en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min, la galantamina está contraindicada en estas poblaciones. La galantamina está contraindicada en pacientes que presentan tanto insuficiencia renal como insuficiencia hepática significativas.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

Tipos de demencia

Reminyl está indicado en pacientes con demencia de tipo Alzheimer leve a moderadamente grave. No se ha demostrado el beneficio de galantamina en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria. En 2 estudios clínicos de 2 años de duración en pacientes con deterioro cognitivo leve (tipos más leves de deterioro de la memoria que no cumplen los criterios de demencia de tipo Alzheimer), el tratamiento con galantamina no demostró ningún beneficio sobre el deterioro cognitivo ni disminuyó la conversión clínica a

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_FCT\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171

IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT

CO DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



demencia. La tasa de mortalidad en el grupo tratado con galantamina fue significativamente mayor que en el grupo placebo, 14/1026 (1,4%) en los pacientes tratados con galantamina y 3/1022 (0,3%) en los pacientes a los que se les administró placebo. El motivo de las muertes fue diverso. En el grupo tratado con galantamina, la causa de alrededor de la mitad de las muertes fue de tipo vascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita). Se desconoce la importancia de este hallazgo en el tratamiento de pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

No se observó aumento de la mortalidad en el grupo tratado con galantamina de un estudio controlado con placebo, aleatorizado y a largo plazo en 2045 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. La tasa de mortalidad en el grupo placebo fue significativamente más elevada que en el grupo de galantamina. Hubo 56/1021 (5,5%) muertes de pacientes que recibieron placebo y 33/1024 (3,2%) muertes de pacientes que recibieron galantamina (razón de riesgos e intervalo de confianza del 95% de 0,58 [0,37, 0,89]; p=0,011).

El diagnóstico de demencia tipo Alzheimer debe hacerse conforme a las directrices vigentes por un médico experimentado. El tratamiento con galantamina debe realizarse bajo la supervisión de un médico y sólo debe iniciarse si se dispone de un cuidador que vigile regularmente la toma del medicamento por el paciente.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda) en pacientes que reciben Reminyl (ver sección "Reacciones adversas"). Se recomienda que los pacientes sean informados acerca de los signos de reacciones graves de la piel, y que se suspenda el uso de Reminyl ante la primera aparición de erupción cutánea.

#### Control del peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pierden peso. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, incluida la galantamina, se ha asociado a pérdida de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento, se deberá monitorear el peso de los pacientes.

#### Afecciones que requieren precaución

Como sucede con otros colinomiméticos, la galantamina debe administrarse con cautela en las siguientes enfermedades:

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

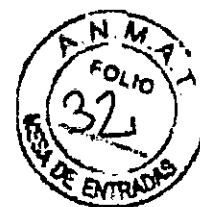
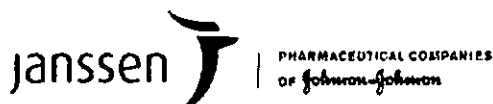
QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_PHI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FARM. HUEI PING TSANG  
CL. DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



### *Trastornos cardiacos*

Debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca, incluyendo bradicardia y todos los tipos de bloqueo del nodo auriculoventricular (ver sección "Reacciones adversas"). Los posibles efectos de esta acción pueden ser especialmente importantes en pacientes con "enfermedad del nodo sinusal" u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular así como en aquellos que utilizan de forma concomitante medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca, tales como digoxina y betabloqueantes o en pacientes con alteración de electrolitos no corregida (por ejemplo: hiperpotasemia, hipopotasemia).

Se debe tener precaución cuando se administre galantamina a pacientes con enfermedades cardiovasculares, por ejemplo en pacientes que hayan sufrido recientemente un infarto de miocardio o en pacientes en los que se diagnostique fibrilación auricular, bloqueo cardiaco de segundo grado o mayor, angina de pecho inestable o insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente grupo NYHA III-IV.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con galantamina, se observó un aumento de la incidencia de ciertos efectos adversos cardiovasculares (ver sección "Reacciones adversas").

### *Trastornos gastrointestinales*

Los pacientes con riesgo elevado de desarrollar úlceras pépticas, como los que presentan antecedentes de enfermedad ulcerosa o predisposición a padecer estas enfermedades, incluyendo aquellos que reciben concomitantemente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), deberán ser monitoreados ante la posible aparición de síntomas. No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con obstrucción gastrointestinal o convalecientes de cirugía gastrointestinal.

### *Trastornos del sistema nervioso*

Se han informado convulsiones con galantamina (ver sección "Reacciones adversas"). La actividad convulsiva puede ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. En raras ocasiones, un incremento del tono colinérgico puede empeorar los síntomas parkinsonianos.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con galantamina, se observaron con poca frecuencia efectos adversos cerebrovasculares (ver sección "Reacciones adversas"). Esto debe tenerse en cuenta cuando se administre galantamina a pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_FCT\_PHI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171.S.F.

IF-2017-23903429-APN-DER-MANMAT  
EARM. HUELPING TSANG  
APN-DER-MANMAT  
C. DERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



*Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos*

Los colinomiméticos deben prescribirse con cautela en pacientes con antecedentes de asma grave, de enfermedad pulmonar obstructiva o de infecciones pulmonares activas (por ejemplo, neumonía).

*Trastornos renales y urinarios*

No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con obstrucción urinaria o que se recuperan de cirugía vesical.

*Intervenciones quirúrgicas y médicas*

La galantamina, como colinomimético, es probable que aumente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia, especialmente en casos de deficiencia de pseudocolinesterasa.

Excipientes de los comprimidos REMINYL®

La laca de aluminio amarillo naranja S (E110), que se encuentra presente en el comprimido de 12 mg, puede causar reacciones alérgicas.

Los comprimidos REMINYL® contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Interacciones farmacodinámicas

Debido a su mecanismo de acción, la galantamina no debe administrarse concomitantemente con otros colinomiméticos (tales como ambenonio, donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina administrada sistémicamente). La galantamina tiene el potencial para antagonizar el efecto de los fármacos anticolinérgicos. La medicación anticolinérgica, como atropina, debe interrumpirse inmediatamente ya que existe un riesgo potencial de exacerbación de los efectos de la galantamina. Como era de esperar con los colinomiméticos, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica con medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardíaca tales como digoxina, betabloqueantes, ciertos agentes bloqueadores de los canales de calcio y amiodarona. Se debe tener precaución con medicamentos que tienen potencial para causar torsada de punta. En estos casos debe considerarse la posibilidad de realizar un ECG.

Specialist: SF

MAF revision: VL

QC: BDM

HA approval date:

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S es

IF-2017-23903423-APNDIEMTANMIAI  
FARM. NUIEI PING ISANG  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



La galantamina, como colinomimético, es probable que aumente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia, especialmente en casos de deficiencia de pseudocolinesterasa.

#### Interacciones farmacocinéticas

En la eliminación de galantamina participan varias vías metabólicas y la excreción renal. La posibilidad de interacciones clínicamente relevantes es baja. Sin embargo, la aparición de interacciones significativas puede ser clínicamente relevante en casos individuales.

La administración concomitante con alimento reduce la velocidad de absorción de galantamina pero no afecta al grado de absorción. Se recomienda tomar REMINYL® con alimentos para reducir los efectos secundarios colinérgicos.

#### Otros medicamentos que afectan el metabolismo de la galantamina

Estudios formales de interacción con medicamentos demostraron un aumento de la biodisponibilidad de la galantamina en aproximadamente 40% durante la administración concomitante con paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6) y en 30% y 12% durante el tratamiento con ketoconazol y eritromicina (ambos inhibidores del CYP3A4). Por lo tanto, durante el inicio del tratamiento con inhibidores potentes del CYP2D6 (p. ej. quinidina, paroxetina o fluoxetina) o del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol o ritonavir), los pacientes pueden experimentar un aumento de la incidencia de reacciones adversas colinérgicas, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias, se considerará, en base a la tolerabilidad, una reducción de la dosis de mantenimiento de galantamina (ver sección "Posología y forma de administración").

La memantina, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la galantamina (como REMINYL® ER 16 mg cápsulas de liberación prolongada una vez al día) en estado estacionario, a una dosis de 10 mg una vez al día durante 2 días seguido por 10 mg dos veces al día durante 12 días.

#### Efecto de la galantamina sobre el metabolismo de otros medicamentos

La galantamina a dosis terapéuticas de 24 mg/día no tuvo efectos sobre la cinética de la digoxina aunque pueden aparecer interacciones farmacodinámicas (ver también interacciones farmacodinámicas).

La galantamina a dosis terapéuticas de 24 mg/día no tuvo efectos sobre la cinética y el tiempo de protrombina de la warfarina.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FANN-JL-LEI-PING-TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no indican riesgos especiales para los humanos, según estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

Los estudios de toxicidad reproductiva revelaron un leve retraso del desarrollo en ratas y conejos con dosis por debajo del umbral de toxicidad en las mujeres embarazadas.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición durante el embarazo para la galantamina. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Se recomienda precaución al prescribir el medicamento a mujeres embarazadas.

#### Lactancia

Se desconoce si la galantamina se excreta por la leche materna ni se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que siguen tratamiento con galantamina no deben amamantar a sus hijos.

#### Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de galantamina sobre la fertilidad humana.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de galantamina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es de menor a moderada. Los síntomas incluyen mareos y somnolencia, especialmente durante las primeras semanas posteriores al inicio del tratamiento.

### REACCIONES ADVERSAS

La tabla a continuación muestra los datos obtenidos con REMINYL® en ocho estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo (N=6.502), cinco estudios clínicos abiertos (N = 1.454) y de las notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas fueron náuseas (21%) y vómitos (11%). Estas reacciones adversas se produjeron principalmente durante el período de ajuste de la dosis, tuvieron una duración

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

IF-2017-23903423-APN-  
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: REMINYL®  
 Nro de registro: 49.248



inferior a una semana en la mayor parte de los casos y la mayoría de los pacientes sólo experimentaron un episodio. En estos casos puede ser útil la prescripción de antieméticos y la administración de una ingesta adecuada de líquidos.

Estimación de la frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); y muy raros ( $< 1/10.000$ ).

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones; Depresión	Alucinaciones visuales; Alucinaciones auditivas	
Trastornos del sistema nervioso		Síncope; Mareos; Temblor; Cefalea; Somnolencia; Letargo	Parestesia; Pérdida del gusto; Hipersomnia; Convulsiones*	
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos	
Trastornos cardiacos		Bradicardia	Extrasistoles supraventriculares; Bloqueo auriculoventricular de primer grado; Bradicardia sinusal; Palpitaciones	Bloqueo auriculoventricular completo

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016

FARM. HUI PING TSANG  
 CO. DIRECCION TECNICA  
 IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT  
 27.1.13.168

Producto: REMINYL®  
 Nro de registro: 49.248



Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión; Rubor	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos; Náuseas	Dolor abdominal; - Dolor de la parte alta del abdomen; Diarrea; Dispepsia; Malestar abdominal	Arcadas	
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	Síndrome de Stevens-Johnson; Pustulosis exantemática generalizada aguda; Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Debilidad muscular	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga; Astenia; Malestar		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	
Lesiones, envenenamiento y		Caídas; Laceración		

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_5\_es

IF-2017-23903423-APN

FABRIL DEL PINO TORRES  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: REMINYL®  
 Nro de registro: 49.248



Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
complicaciones del procedimiento				

\*Los efectos relacionados con la clase notificados con medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento de la demencia, incluyen convulsiones/crisis (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento con posterioridad a su autorización. Esto permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

**SOBREDOSIS**

Síntomas

Es previsible que los signos y síntomas de una sobredosis significativa de galantamina sean similares a los de la sobredosis con otros colinomiméticos. Estos efectos involucran, generalmente, al sistema nervioso central, al sistema nervioso parasimpático y la unión neuromuscular. Además de debilidad muscular o fasciculaciones, pueden desarrollarse algunos o todos los signos de una crisis colinérgica: náuseas intensas, vómitos, espasmos gastrointestinales, salivación, lagrimeo, micción, defecación, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. El incremento de la debilidad muscular, junto a la hipersecreción traqueal y al broncoespasmo, pueden poner en peligro la vía respiratoria.

Existen informes posteriores a la comercialización en los que se notificaron casos de torsada de punta, prolongación del intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular y pérdida momentánea de consciencia asociados a sobredosis accidentales de galantamina. Se ha dado un caso en el que la dosis ingerida conocida fue ocho comprimidos de 4 mg (32 mg en total) en un solo día.

Se informaron dos casos más de toma accidental de 32 mg (náuseas, vómitos y sequedad de boca; náuseas, vómitos y dolor de pecho subesternal) y uno de 40 mg (vómitos) que dieron

Specialist: SF

MAF revision: VL  
 QC: BDM

FARM HIFI PING TSANG  
 LABORATORIO TECNICA

HA approval date:

IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT  
 AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



lugar a períodos de hospitalizaciones breves para observación con recuperación completa. Un paciente, al que se le prescribió 24 mg/día y que tenía antecedentes de alucinaciones durante los dos años anteriores, recibió equivocadamente 24 mg dos veces al día durante 34 días y desarrolló alucinaciones que requirieron hospitalización. Otro paciente al que se le prescribió 16 mg/día de solución oral, inadvertidamente tomó 160 mg (40 ml) y experimentó sudoración, vómitos, bradicardia y presíncope una hora después, el cual necesitó tratamiento hospitalario. Sus síntomas se resolvieron en 24 horas.

### Tratamiento

Como en cualquier otro caso de sobredosis deben usarse medidas generales de soporte vital. En casos graves se pueden emplear anticolinérgicos tales como la atropina, como antídoto general para colinomiméticos. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg por vía intravenosa, basándose las dosis posteriores en la respuesta clínica.

Dada la continua evolución de las estrategias para el tratamiento de los casos de sobredosis, lo más aconsejable sería ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para determinar cuáles son las últimas recomendaciones para el tratamiento de una sobredosis.

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono: (011) 4962-6666 ó 4962-2247, o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

### CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C y 30°C.

### PRESENTACIONES

REMINYL®, comprimidos recubiertos se encuentra disponible en estuches conteniendo blisters con:

- 14, 56, 112 ó 168 comprimidos recubiertos de 4 mg;
- 14, 56, 112 ó 168 comprimidos recubiertos de 8 mg;
- 14, 56, 112 ó 168 comprimidos recubiertos de 12 mg.

### NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

#### Comprimidos

Los comprimidos se envasan en un blíster de PVC-PE-PVDC/aluminio con capacidad para 14 comprimidos. Los blísteres se introducen en una caja de cartón.

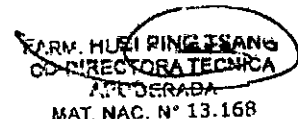
Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL

QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_Phi\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es



IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT

Producto: REMINYL®  
Nro de registro: 49.248



Fabricado por Janssen-Cilag SpA, Vía C. Janssen, 04010 Borgo S. Michele, Latina, Italia para Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica SA.  
Mendoza 1259 (1428) – Buenos Aires, Argentina.  
Certificado N°: 49.248  
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

**Centro de Atención al Cliente:**  
**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jni.com](mailto:infojanssen@janar.jni.com)  
**Por teléfono:**  
Argentina: 0800 122 0238

**Fecha de última revisión:**

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: VL  
QC: BDM

AR\_GALA\_FCT\_PhI\_EUPI Feb-17\_V.3+D-2016-171\_S\_es

FABIA HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APOJERADA  
MAT. N° 13.188

IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-23903423-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 11 de Octubre de 2017

**Referencia:** prospectos comprimidos recubiertos 6508-17-1 certif 49248

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.10.11 15:10:58 -0300'

Galeno Rojas  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.10.11 15:10:58 -0300'