



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **6630**

BUENOS AIRES, **16 SEP 2014**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003199-14-8 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 las Especialidades Medicinales denominadas REMINYL / GALANTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GALANTAMINA 4 mg - 8 mg - 12 mg; SOLUCION ORAL, GALANTAMINA 4 mg/ml y REMINYL ER / GALANTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, 8 mg - 16 mg - 24 mg; aprobadas 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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **6630**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 292 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para las Especialidades Medicinales denominadas REMINYL / GALANTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GALANTAMINA 4 mg - 8 mg - 12 mg; SOLUCION ORAL, GALANTAMINA 4 mg/ml y REMINYL ER / GALANTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, 8 mg - 16 mg - 24 mg; aprobadas por Certificado Nº 49.248 y Disposición Nº 6579/00, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 25 a 87 (REMINYL) y de fojas 115 a 186 (REMINYL ER).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

6630

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6579/00 los prospectos autorizados por las fojas 25 a 45 y 115 a 138, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.248 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

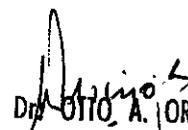
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003199-14-8

DISPOSICIÓN N°

jfs

6630


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6630**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.248 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REMINYL / GALANTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GALANTAMINA 4 mg - 8 mg - 12 mg; SOLUCION ORAL, GALANTAMINA 4 mg/ml y REMINYL ER / GALANTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, 8 mg - 16 mg - 24 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6579/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004469-00-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4059/09.-	Prospectos de fs. 25 a 87 (REMINYL) y de fojas 115 a 186 (REMINYL ER), corresponde desglosar de fs. 25 a 45 y de fojas 115 a 138.-



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

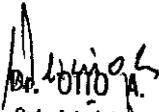
El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.248 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **16 SEP 2014**

Expediente N° 1-0047-0000-003199-14-8

DISPOSICIÓN N° **6630**

Jfs


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



ORIGINAL



6630

Prospecto

REMINYL®
GALANTAMINA

Comprimidos recubiertos – Solución oral

Industria Belga
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.

La solución oral REMINYL® contiene una cantidad de hidrobromuro de galantamina equivalente a 4 mg/ml 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.

Solución oral de 4 mg/ml:

- Solución límpida e incolora.

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.

10

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Pag. 1 de 21

Farm. MARIA EUGENA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

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.

Solución oral

Los componentes inactivos consisten en parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, sacarina sódica, hidróxido sódico y agua purificada.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antidemencia; código ATC: N06D A04.

La galantamina, un alcaloide terciario, constituye un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Asimismo, la galantamina potencia la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, 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.

Estudios clínicos

Las dosis de REMINYL® que han mostrado ser efectivas en ensayos clínicos controlados en la enfermedad de Alzheimer corresponden a 16, 24 y 32 mg/día. De estas dosis, se consideró que las de 16 y 24 mg/día son las que ofrecen una mejor relación beneficio/riesgo, por lo que son las dosis recomendadas. La eficacia de la galantamina se ha estudiado con 4 variables específicas: ADAS-Cog (medida de la cognición basada en el rendimiento), CIBIC-plus (evaluación global efectuada por un médico independiente sobre la base de la entrevista clínica con el paciente y el cuidador), diversas mediciones de las actividades de la vida cotidiana y el cuestionario neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory, NPI, una escala para medir los trastornos conductuales).

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARÍA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

En los estudios clínicos, el rendimiento de los pacientes tratados con galantamina evaluado en el ADAS-cog (véase la figura) y en el CIBIC-plus resultó siempre mejor (con significación estadística) que el de los que recibieron placebo. Los enfermos que recibieron tratamiento durante 6 meses con galantamina mostraron una puntuación en el ADAS-cog significativamente mejor que en condiciones basales. En comparación con los pacientes no tratados, se observó un beneficio sustancial y mantenido de la función cognitiva. El tratamiento con galantamina también conservó de forma significativa las actividades cotidianas, como vestirse, asearse, preparar la comida. Estas se evaluaron con las escalas puntuadas por el cuidador Evaluación de la Discapacidad en la Demencia (Disability Assessment in Dementia, DAD) y cuestionario de actividades cotidianas del Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer (ADCS - ADL - Inventory). Con las dosis de galantamina de 16 y 24 mg diarios se mantuvo la puntuación del NPI a lo largo del período de observación, mientras que se deterioró claramente con el placebo, debido a la aparición de alteraciones conductuales.

Figure 1: Cambio medio (\pm SE) desde la admisión en la puntuación ADAS-cog/11 con el tiempo (datos observados) (datos conjuntos de GAL-USA-1 y GAL-INT-1)

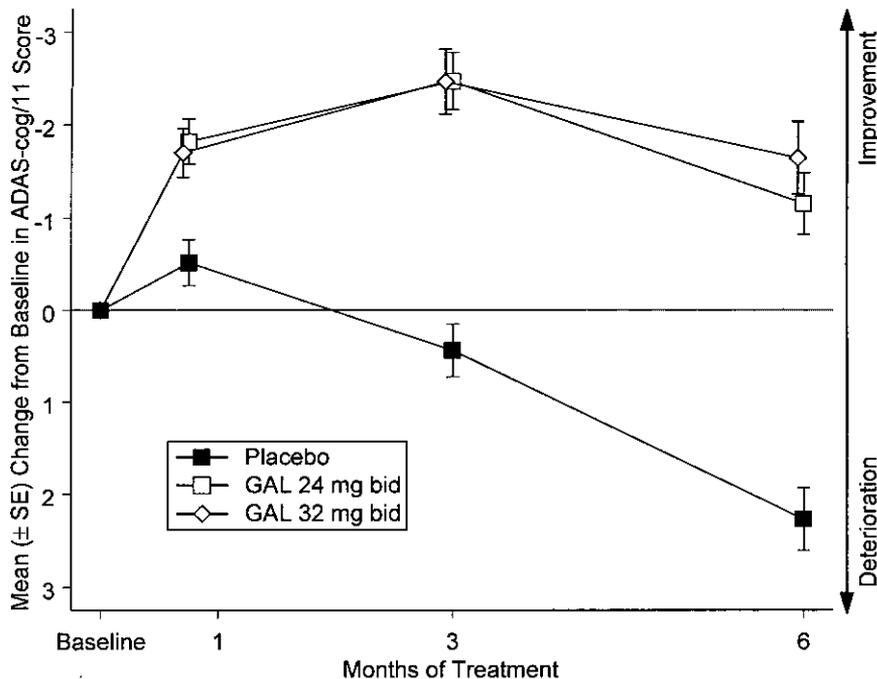
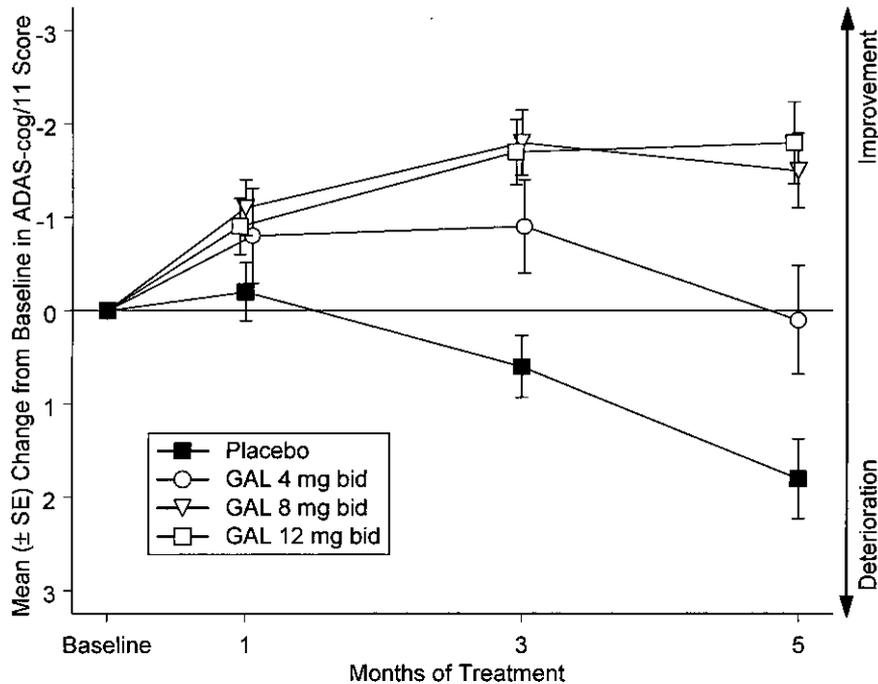


Figura 2: Cambio medio (\pm SE) desde la admisión en la puntuación ADAS-cog/11

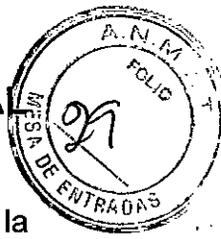


con el tiempo (todos los pacientes, datos observados) (GAL-USA-10)

Los resultados del tratamiento prolongado (combinación de 6 meses de tratamiento con carácter doble ciego seguidos de 6 meses de tratamiento abierto) sugieren que el rendimiento cognitivo y funcional de los pacientes se mantiene durante todo un año.

Eficacia y seguridad de largo plazo (2 años) en enfermedad de Alzheimer leve a moderada

Un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupo paralelo evaluó la eficacia y seguridad de largo plazo (2 años) de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Se distribuyeron al azar 1023 pacientes al grupo placebo y 1028 al grupo con galantamina. La demografía y características iniciales fueron similares entre los grupos. La mayoría de los pacientes era femenina (65%) y caucásica (99.9%). La mediana de edad era 74 años y la calificación inicial del mini examen de estado mental (MMSE) era 19.



En el criterio de valoración de eficacia primario (definido como el cambio en la calificación MMSE del inicio al Mes 24), hubo un daño cognitivo significativamente menor en el grupo con galantamina en comparación con el placebo en lo referente al cambio en el MMSE del inicio al Mes 24 (-1.41 vs -2.14; $p < 0.001$). En los criterios de valoración de eficacia secundarios clave (definidos como el cambio en el MMSE al Mes 6 y cambio en la calificación DAD al Mes 24), hubo una mejoría significativamente mayor en la MMSE al Mes 6 en el grupo con galantamina que en el grupo placebo (cambio medio 0.15 vs -0.28; $p < 0.001$) y un daño significativamente menor en la calificación DAD al Mes 24 en el grupo con galantamina que en el grupo placebo (-8.2 vs -10.8; $p = 0.002$).

En el criterio de valoración de seguridad primario (mortalidad), hubo un total de 89 muertes; 56 (5.5%) en el grupo placebo y 33 (3.2%) en el grupo con galantamina. Esto representa una tasa de mortalidad significativamente mayor en el grupo placebo que en el grupo con galantamina [índice de riesgo e intervalos de confianza a 95%, 0.58 (0.37-0.89) ($p = 0.011$)].

Enfermedad de Alzheimer con Enfermedad Cerebrovascular (EA + ECV)

Se investigó la eficacia y la seguridad de galantamina en sujetos con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular significativa (EA + ECV) en un estudio a doble ciego, con control de placebo. Hubo 282 sujetos, el 48% de la población total del estudio (N=592), que cumplieron con los criterios de EA + ECV. A pesar de que el ensayo clínico no se realizó para los análisis de subgrupos, los sujetos tratados con galantamina experimentaron una mejoría estadísticamente significativa, en comparación con los sujetos tratados con placebo en ambos resultados primarios [(cognición: ADAS-cog/11 [$p < 0,001$]; evaluación clínica general: CIBIC-plus [$p < 0,001$] y en una medición de actividades de la vida cotidiana (DAD [$p = 0,003$]). En general, la seguridad y la tolerabilidad de galantamina en sujetos con EA + ECV fueron similares a las que se observaron en estudios previos con galantamina en la enfermedad de Alzheimer. El evento adverso informado más frecuentemente fue náuseas (el 19% de sujetos tratados con galantamina y el 11% de sujetos tratados con placebo). Otros eventos, que ocurrieron en $> 5\%$ de los sujetos con EA + ECV y se informaron más frecuentemente en el grupo tratado con galantamina que en el grupo tratado con placebo, fueron mareos, vómitos, dolor abdominal, diarrea y fatiga. La incidencia de "trastornos cerebrovasculares" (por ejemplo, accidente cerebrovascular) fue más alta en el grupo tratado con placebo, (placebo, 5/96 [5%] sujetos; galantamina, 2/186 [1%] sujetos). En general, el perfil de seguridad

3270

ORIGINAL



las heces. Después de la aplicación i.v. y oral, el 18-22% de la dosis se excretó en forma de galantamina intacta en la orina en 24 horas; el aclaramiento renal correspondió a 65 ml/min, lo que representa el 20-25% del aclaramiento plasmático total.

Las principales vías metabólicas consistieron en la N-oxidación, N-desmetilación, O-desmetilación, glucuronidación y epimerización. La O-desmetilación resultó mucho más importante en los metabolizadores rápidos de CYP2D6. Las cifras de excreción de radiactividad total en la orina y las heces no difirieron en los metabolizadores lentos y rápidos. En los estudios *in vitro* se confirmó que las principales isoenzimas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la galantamina son 2D6 y 3A4.

En el plasma de los metabolizadores lentos y rápidos, la galantamina intacta y su glucurónido acumularon la mayor parte de la radiactividad. En el plasma de los metabolizadores rápidos, también participó el glucurónido de la O-desmetilgalantamina.

No se detectó ninguno de los metabolitos activos de la galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetil-norgalantamina) en su forma conjugada en el plasma de los metabolizadores lentos ni rápidos, 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 las cifras de galantamina.

Los datos obtenidos en los ensayos clínicos practicados con pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina de los enfermos con 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) resultó comparable a la de los sujetos sanos. En los enfermos con alteración hepática moderada (7-9 puntos en la escala CHILD), el AUC y la semivida de la galantamina se incrementaron aproximadamente un 30% (véase: Posología y forma de administración).

Se ha estudiado la disposición de la galantamina en un grupo de personas jóvenes que presentaban distintos grados de función renal. La eliminación de galantamina disminuyó de forma paralela al aclaramiento de creatinina. Las concentraciones plasmáticas de galantamina aumentaron un 38% en los sujetos con una alteración moderada de la función renal ($Cl_{CR}=52-104$ ml/min) y un 67% en los casos de alteración renal grave ($Cl_{CR}=9-51$ ml/min), en comparación con un grupo de sujetos de edad y peso similares ($Cl_{CR}\geq 121$ ml/min). Un análisis de población sobre la farmacocinética y diversas simulaciones indican que no es preciso ajustar la dosis de galantamina en los pacientes de Alzheimer con alteración renal, siempre que el Cl_{CR} sea al menos de 9 ml/min (véase:

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.


Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

Pag. 8 de 21



Posología y forma de administración), dado que el aclaramiento de esta sustancia es menor en la población con la enfermedad de Alzheimer.

Unión a las proteínas plasmáticas. La unión de la galantamina a las proteínas plasmáticas es baja: $17,7 \pm 0,8\%$. 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.

Posología y forma de administración

Administración

REMINYL[®] se administrará dos veces al día, preferiblemente con el desayuno y la cena.

Dosis inicial

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

Dosis de mantenimiento

- La dosis de mantenimiento inicial corresponde a 16 mg/día (8 mg dos veces al día) que se mantendrá durante al menos 4 semanas.
- Se considerará el aumento hasta la dosis máxima de mantenimiento recomendada (24 mg/día, 12 mg dos veces al día) después de una evaluación adecuada del beneficio clínico y de la tolerabilidad.
- No se produce ningún efecto de rebote tras la interrupción brusca del tratamiento (p. ej., preparación para una intervención quirúrgica).
- Si se administra como solución oral cada mililitro equivale a 4 mg.

Niños

No se recomienda el uso de REMINYL[®] en los niños. No se dispone de datos sobre el empleo de REMINYL[®] en pediatría.

Alteración hepática y renal.

Las cifras plasmáticas de galantamina aumentan en algunos pacientes con alteración hepática moderada o grave. En los enfermos con una alteración moderada de la función hepática, se comenzará el tratamiento con 4 mg una vez al día, preferentemente por la mañana, durante al menos una semana. A continuación, los pacientes recibirán 4 mg dos veces al día durante al menos 4 semanas. En estos enfermos, la dosis diaria no excederá de los 8 mg dos veces al día. El empleo de REMINYL[®] está contraindicado en los pacientes con



alteración hepática grave (más de 9 puntos en la escala de CHILD) (véase: Contraindicaciones).

No es necesario ajustar la posología en los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 9 ml/min. El empleo de REMINYL® está contraindicado en las personas con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min) (véase: Contraindicaciones).

Tratamiento concomitante

En los pacientes tratados con inhibidores potentes de las enzimas 2D6 o 3A4 del citocromo P450, se tendrá en cuenta una posible reducción posológica (véase: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Contraindicaciones

- No se administrará REMINYL® a los pacientes con hipersensibilidad conocida al hidrobromuro de galantamina o a cualquiera de los excipientes empleados en las formulaciones.
- El empleo de REMINYL® está contraindicado en los pacientes con alteración hepática intensa (más de 9 puntos en la escala de CHILD) o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min), dado que no se dispone de datos sobre su uso en estas poblaciones.

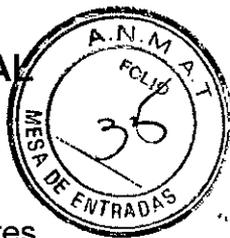
Advertencias especiales y precauciones de uso

REMINYL® está indicado para pacientes con demencia leve a moderada del tipo Alzheimer. El beneficio de REMINYL® en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria no se ha demostrado.

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, REMINYL® 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 (p. ej., bradicardia). Esta acción se debe tener especialmente 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 REMINYL® se ha asociado raras veces con bradicardia o síncope intensos.



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, incluyendo a aquellos que reciben concomitantemente antiinflamatorios no esteroides. No obstante, en los estudios clínicos efectuados con REMINYL® no se ha observado ningún incremento —en comparación con el placebo— de la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica ni de hemorragia digestiva. El empleo de REMINYL® no se recomienda en los pacientes con obstrucción digestiva ni en la fase de convalecencia de una operación digestiva.

Enfermedades neurológicas: Hay reportes de convulsiones con REMINYL® (véase Reacciones adversas – datos posteriores a la comercialización) La actividad convulsiva constituye, en ocasiones, una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Enfermedades pulmonares: los colinérgicos se prescribirán con precaución a los pacientes con antecedentes de asma grave o de enfermedad pulmonar obstructiva, debido a sus acciones colinérgicas.

Aparato genitourinario: REMINYL® no está recomendado en los pacientes con obstrucción de las vías urinarias ni en los que se encuentran en fase de recuperación de una intervención de vejiga.

Seguridad en Sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

REMINYL® no está indicado para individuos con deterioro cognitivo leve (DCL), es decir, aquellos que demuestren un deterioro aislado de la memoria mayor que los que se esperan para su edad y educación, pero que no cumplen con los criterios de la enfermedad de Alzheimer.

Dos ensayos controlados de 2 años de duración en sujetos con DCL no lograron los resultados de eficacia primaria duales. A pesar de que la mortalidad en ambos grupos del tratamiento fue baja, inicialmente se registraron más muertes en los sujetos randomizados a galantamina que al placebo, pero la incidencia de eventos adversos serios fue idéntica entre los grupos de tratamiento. Las muertes se debieron a diversas causas que no eran inesperadas en una población de edad avanzada. Cuando se incluyeron los datos de una gran proporción de pacientes que discontinuaron antes de la finalización del período a doble ciego, no hubo evidencia de un aumento del riesgo de muerte en sujetos



tratados con REMINYL® con el tiempo. Más sujetos del grupo tratado con placebo que del grupo tratado con galantamina discontinuaron con anterioridad a la muerte, lo que puede justificar la diferencia en la mortalidad registrada inicialmente.

Los resultados del estudio de DCL discrepan de los observados en los estudios de la enfermedad de Alzheimer. En los estudios conjuntos en la Enfermedad de Alzheimer (n=4614), la tasa de mortalidad fue numéricamente más alta en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con REMINYL®.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Debido a su mecanismo de acción, la galantamina 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 cardíaca (p. ej., 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 la 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 al metabolismo de la galantamina

Los fármacos que son inhibidores potentes de las enzimas 2D6 o 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 y en un 40% respectivamente durante la administración simultánea de ketoconazol o de paroxetina. Si se administra al mismo tiempo eritromicina, otro inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, el AUC de la galantamina sólo se incrementa en un 10% aproximadamente. El análisis farmacocinético de una población de pacientes con la enfermedad de Alzheimer mostró que el aclaramiento de la galantamina disminuía un 25-33% 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 o 3A4, algunos pacientes experimentan una mayor incidencia de efectos secundarios

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIÁ EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA



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).

Memantina, un antagonista receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), en una dosis de 10 mg/día durante 2 días, seguido por 10 mg dos veces al día durante 12 días no tuvieron efectos en la farmacocinética de 16 mg/día de galantamina en estado de equilibrio.

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 observó ningún signo teratógeno en los estudios de reproducción practicados en ratas preñadas con dosis de hasta 16 mg/kg (unas 25 veces la dosis terapéutica para los seres humanos) ni en conejas preñadas con dosis de hasta 40 mg/kg (unas 63 veces la dosis terapéutica para los seres humanos). Con la dosis de 16 mg/kg administrada a las ratas, se apreció un incremento no significativo de la incidencia de anomalías esqueléticas leves.

No se dispone de ningún estudio sobre el empleo de REMINYL[®] en mujeres embarazadas. REMINYL[®] 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 REMINYL[®] en la leche humana y no se han practicado estudios en mujeres lactantes. Por consiguiente, las mujeres tratadas con REMINYL[®] no deben amamantar a sus hijos.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

La enfermedad de Alzheimer deteriora de forma progresiva la capacidad de conducir y reduce la capacidad de utilizar máquinas. Es más, al igual que otros colinérgicos, REMINYL[®] puede provocar reacciones adversas (como mareos y somnolencia), que podrían afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas, en especial, durante las primeras semanas de tratamiento.

Efectos indeseables

Datos de Ensayo Clínico

Datos a Doble Ciego: Reacciones Adversas de la Droga Informadas con una Frecuencia $\geq 1\%$

La seguridad de REMINYL[®] se evaluó en 6502 sujetos con demencia tipo Alzheimer leve a moderadamente severa que participaron en 7 ensayos clínicos a doble ciego, con control de placebo. La información presentada en esta sección se obtuvo de los datos reunidos.

Las Reacciones Adversas de la Droga (ADRs) informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con REMINYL[®] en estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con REMINYL[®] en 7 Ensayos Clínicos a Doble Ciego con Control de Placebo		
Clase de Sistema Orgánico <i>Reacción Adversa</i>	REMINYL[®] (n=3956) %	Placebo (n=2546) %
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición		
Disminución del apetito	5,2	1,4
Anorexia	3,8	1,0
Trastornos Psiquiátricos		
Depresión	4,2	2,9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	8,9	4,6
Dolor de Cabeza	7,6	5,4
Temblor	2,0	0,8
Síncope	1,8	0,7
Letargo	1,7	0,7
Somnolencia	1,7	0,8
Trastornos Cardíacos		
Bradycardia	1,2	0,3

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
 CO-DIRECTORA TECNICA

Tabla 1. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con REMINYL[®] en 7 Ensayos Clínicos a Doble Ciego con Control de Placebo		
Clase de Sistema Orgánico <i>Reacción Adversa</i>	REMINYL[®] (n=3956) %	Placebo (n=2546) %
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	25,0	7,6
Vómitos	12,8	3,1
Diarrea	9,0	6,3
Dolor abdominal	2,4	0,9
Dolor abdominal superior	2,0	1,4
Dispepsia	1,8	1,3
Malestar estomacal	1,6	0,6
Malestar abdominal	1,0	0,4
Trastornos de la Piel y del Tejido		
Subcutáneo		
Hiperhidrosis	1,2	0,7
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
Espasmos musculares	1,5	0,8
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración		
Fatiga	4,0	2,2
Astenia	2,3	1,7
Malestar	1,4	0,7
Investigaciones		
Disminución de peso	5,1	1,4
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		
Caída	3,9	3,0
Laceración	1,1	0,5

En un ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, con control de placebo, el perfil de seguridad del tratamiento de una vez al día con las cápsulas de liberación prolongada de REMINYL[®] fue similar en frecuencia y naturaleza al observado con los comprimidos.

Las náuseas y vómitos, las reacciones adversas de la droga más frecuentes, ocurrieron principalmente durante los períodos de titulación,



duraron menos de una semana en la mayoría de los casos y la mayoría de los pacientes tuvo un episodio. La prescripción de antieméticos y asegurarse el consumo de líquidos adecuados puede ser útil en estas instancias.

Datos Abiertos: Reacciones Adversas de la Droga Informadas con una Frecuencia $\geq 1\%$

La seguridad de REMINYL[®] se evaluó en 1454 sujetos con demencia tipo Alzheimer leve a moderadamente severa que participaron en 5 ensayos clínicos abiertos. La información presentada en esta sección se obtuvo de los datos reunidos.

Las Reacciones Adversas de la Droga (ADRs) informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con REMINYL[®] en estos ensayos y que no se enumeran en la Tabla 1 incluyeron caídas, que ocurrieron en una proporción del 6,5% en ensayos abiertos.

Datos a Doble Ciego y Abiertos: Reacciones Adversas de la Droga Informadas con una Frecuencia $< 1\%$

Además de los estudios clínicos doble ciego, la seguridad de NOMBRE COMERCIAL se evaluó en 1454 sujetos con demencia de tipo Alzheimer leve a moderada que participaron en 5 estudios clínicos abiertos.

Las ADRs adicionales que ocurrieron en $< 1\%$ de los sujetos tratados con REMINYL[®] en los conjuntos de datos clínicos a doble ciego y abiertos se enumeran en la Tabla 2.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.


Farm. MARÍA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Tabla 2. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por <1% de los sujetos tratados con REMINYL® ya sea en Ensayos a Doble Ciego o Abiertos

Clase de sistema orgánico Reacción adversa	REMINYL® (N = 5410) %
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	
Deshidratación	0.96
Trastornos del Sistema Nervioso	
Disgeusia, Hipersomnias, Parestesias	0.31
Hipersomnias	0.55
Parestesias	0.33
Trastornos Oculares	
Visión borrosa	0.31
Trastornos Cardíacos	
Bloqueo atrioventricular de primer grado,	0.30
Palpitaciones	0.41
Bradicardia Sinusal	0.55
Extrasístoles supraventricular	0.46
Trastornos Vasculares	
Enrojecimiento	0.24
Hipotensión	0.52
Trastornos Gastrointestinales	
Arcadas	0.22
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	0.85
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	
Debilidad muscular	0.61

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas antes, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). En cada una, las frecuencias se señalan con base en la convención siguiente:

- Muy frecuente $\geq 1/10$
- Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

0630

ORIGINAL



- Infrecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
- Rara $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$
- Muy rara $\geq 1/10\ 000$, incluidos reportes aislados.

En la Tabla 3, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a los porcentajes de informes espontáneos.

Tabla 3. Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con REMINYL® por Categoría de Frecuencia que se Calculan a partir de los Porcentajes de Informes Espontáneos
Clase de sistema orgánico Reaccion adversa
Trastornos del Sistema Inmune <i>Muy poco frecuentes - Hipersensibilidad</i>
Trastornos Psiquiátricos <i>Muy poco frecuentes – Alucinación, Alucinación visual, Alucinación auditiva</i>
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy rara - convulsiones</i>
Trastornos del Oído y el Laberinto <i>Muy poco frecuentes – Tinitus</i>
Trastornos Vasculares <i>Muy poco frecuentes - Hipertensión</i>
Trastornos Hepatobiliares <i>Muy poco frecuentes - Hepatitis</i>
Investigaciones <i>Muy poco frecuentes – Aumento de la enzima hepática</i>

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

6630 ORIGINAL



Sobredosis

Síntomas

Se prevé que los signos y síntomas de la sobredosis significativa por galantamina sean similares a los observados con las sobredosis por otros colinérgicos. Estos efectos afectan, por lo general, al sistema nervioso central, el sistema nervioso parasimpático y 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 a la hipersecreción traqueal y al broncospasmo, pueden causar dificultad respiratoria gravísima.

Ha habido reportes post-venta de Torsada de Pointes, prolongación del intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular y breve pérdida de conciencia en asociación a una sobredosis inadvertida de galantamina.

Tratamiento

Como cualquier otro caso de sobredosis, se emplearán medidas de sostén generales. En los casos graves, se administrarán anticolinérgicos, como la 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 sobredosificación.

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.

Datos de seguridad preclínicos

El resto de datos preclínicos sobre seguridad pertinentes para la persona que prescriba el fármaco se ofrecen en las secciones correspondientes.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.


Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
COORDINADORA TECNICA

**Precauciones especiales de conservación**

Comprimidos REMINYL®: almacenar entre 15°C y 30°C

Solución oral REMINYL®: almacenar entre 15°C y 30°C. Evitar congelamiento

Naturaleza y contenido del recipiente**Comprimidos**

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

Solución oral

La solución oral se envasa en un frasco de vidrio ámbar de 100 ml dotado de un adaptador de LDPE, un cierre a prueba de niños de PP/LDPE y una pipeta de 6 ml de HDPE/LDPE/PS, calibrada en mililitros. La pipeta tiene un volumen mínimo de 0.5 ml y un volumen máximo de 4 ml.

Instrucciones de uso y manipulación

Para abrir el frasco y utilizar la pipeta:

Fig. 1.: el frasco está provisto de un tapón a prueba de niños que se abre de la siguiente manera:

-Presione el tapón de rosca de plástico y, al mismo tiempo, gírelo en el sentido contrario a las agujas del reloj.

-Quite el tapón desenroscado.

Fig. 2: extraiga la pipeta de su funda e introdúzcala en el frasco.

Fig. 3: sujete la pipeta por el anillo inferior y tire hacia arriba del anillo superior hasta llegar a la marca correspondiente al número de mililitros que necesite administrar.

Fig. 4: extraiga toda la pipeta en una bebida sin alcohol deslizando hacia abajo el anillo superior y beba el líquido de inmediato.

Aclare la pipeta con agua y colóquela de nuevo en su funda.

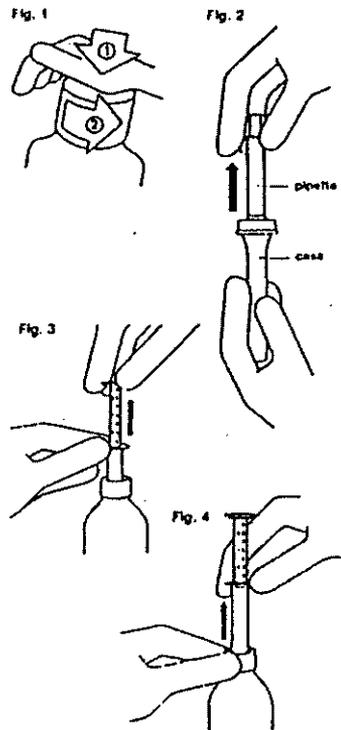
Cierre el frasco.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

6630

ORIGINAL



Fabricado por:

Solución oral: Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica

Comprimidos: Janssen-Cilag SpA, Vía C. Janssen,

04010 Borgo S. Michele, Latina, Italia

para Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado n°: 49.248

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica SA Mendoza 1259 (1428) – Buenos Aires , Argentina.

Fecha de última revisión:

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

Pag. 21 de 21

6630 ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

REMINYL® ER GALANTAMINA

REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada

8, 16 y 24 mg de galantamina base

Industria Italiana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cáps. 8 mg Cáps. 16 mg Cáps. 24 mg

	Cáps. 8 mg	Cáps. 16 mg	Cáps. 24 mg
Galantamina Bromhidrato	10.25 mg	20.51 mg	30.76 mg
equivalentes a Galantamina base	8.00 mg	16.00 mg	24.00 mg
Azúcar	63.62 mg	127.25 mg	190.87 mg
Polvo de recubrimiento claro 1 (Hipromelosa 2910, Macrogol 400)	16.92 mg	33.83 mg	50.75 mg
Etilcelulosa	3.78 mg	7.56 mg	11.34 mg
Hipromelosa 2910	1.26 mg	2.52 mg	3.78 mg
Ftalato de dietilo	1.01 mg	2.02 mg	3.02 mg
Cloruro de metileno	35.54 µl	71.08 µl	106.62 µl

FORMA FARMACÉUTICA

REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada

- 8 mg de galantamina como cápsulas de gelatina dura, tamaño 4, de color blanco opaco con la inscripción "GAL8" ["G8"] que contienen *pellets* de color blanquecino.
- 16 mg de galantamina como cápsulas de gelatina dura, tamaño 2, de color rosa opaco con la inscripción "GAL16" ["G16"] que contienen *pellets* de color blanquecino.
- 24 mg de galantamina como cápsulas de gelatina dura, tamaño 1, de color caramelo opaco con la inscripción "GAL24" ["G24"] que contienen *pellets* de color blanquecino.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO Pag. 1 de 24
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5630 ORIGINAL



DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antidemencia; código ATC: N06D A04.

La galantamina, un alcaloide terciario, constituye un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Asimismo, la galantamina potencia la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, 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.

.....

Estudios clínicos

Las dosis de REMINYL® ER que mostraron su eficacia en los ensayos clínicos en la enfermedad de Alzheimer corresponden a 16, 24 y 32 mg/día. De estas dosis, se consideró que 16 y 24 mg/día son las que ofrecen una mejor relación beneficio/riesgo y se mantuvieron como dosis recomendadas. La eficacia de la galantamina se ha estudiado utilizando cuatro medidas específicas de resultado: ADAS-cog (medida de la cognición basada en el rendimiento), CIBIC-plus (evaluación global realizada por un médico independiente sobre la base de la entrevista clínica con el paciente y el cuidador), diversas mediciones de las actividades de la vida cotidiana y el cuestionario neuropsiquiátrico (NPI, una escala para medir los trastornos conductuales).

En los estudios clínicos, el rendimiento de los pacientes tratados con galantamina en el ADAS-cog (ver figura) y en el CIBIC-plus fue consistente,

JANSSEN CILAG FARMACEUTIC

Farm. MARIA EUGENIA GUERRA:
CO-DIRECTORA TÉCNICA

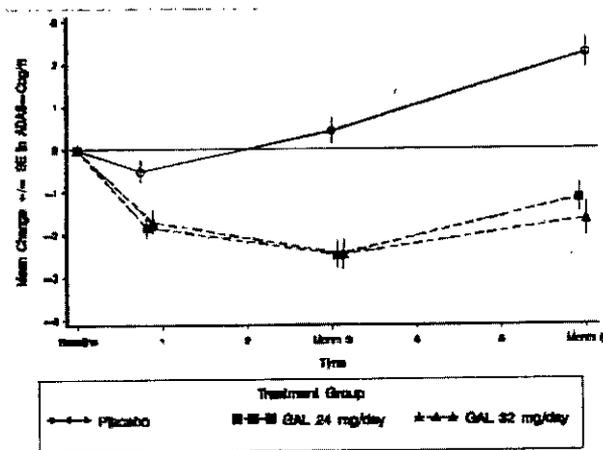
8630

ORIGINAL



estadística y significativamente mejor que el de los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes que fueron tratados durante 6 meses con galantamina tuvieron una puntuación en el ADAS-cog significativamente mejor que su puntuación en la línea basal. En comparación con los pacientes no tratados, se observó un beneficio sustancial y mantenido de la función cognitiva. El tratamiento con galantamina también conservó significativamente las actividades cotidianas, como vestirse, asearse, preparar la comida. Estas se evaluaron utilizando la Evaluación de la Discapacidad en la Demencia (*Disability Assessment in Dementia, DAD*) y cuestionario de actividades cotidianas del Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer (*ADCS-ADL-Inventory*), evaluaciones relacionadas con el cuidador. Con las dosis de galantamina de 16 y 24 mg diarias se mantuvo la puntuación del NPI a lo largo del período de observación, mientras que la puntuación de los pacientes tratados con placebo se deterioró claramente, como resultado de la aparición de alteraciones conductuales.

Figura 1: cambio medio (\pm DE) de la puntuación ADAS-cog/11 a partir de los valores basales (datos observados) (datos agrupados GAL-USA-1 y GAL-INT-1)



[Cambio Medio +/- SE en ADAS-Cog/11; Línea basal; Mes 3; Mes 6; Tiempo; Grupo de Tratamiento; Placebo; GAL 24 mg/día; GAL 32 mg/día]

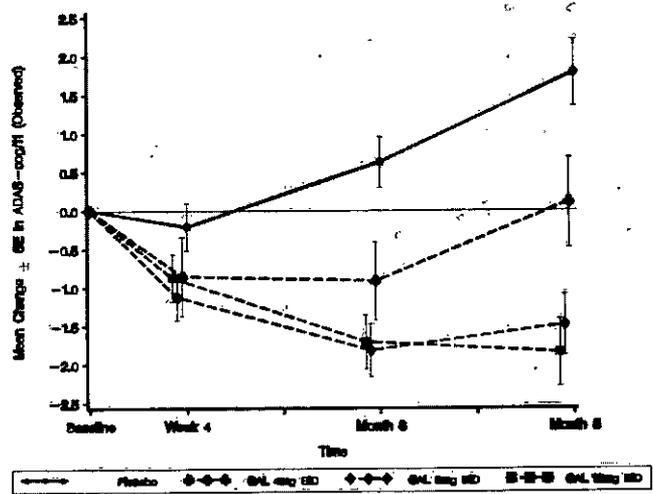
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA

Farm. MARIA EUGENIA GUERRER
COORDINADORA TECNICA

ORIGINAL



Figura 2: cambio medio (\pm DE) de la puntuación ADAS-cog/11 a partir de los valores basales (todos los pacientes) (GAL-USA-10)



[Cambio Medio \pm SE en ADAS-Cog/11 (Observado); Línea basal; Semana 4; Mes 3; Mes 6; Tiempo; Placebo; GAL 4 mg dos veces al día; GAL 8 mg dos veces al día; GAL 12 mg dos veces al día]

El tratamiento a largo plazo (combinación de 6 meses de tratamiento a doble ciego seguidos de 6 meses de tratamiento abierto) sugirió que el rendimiento cognitivo y funcional de los pacientes se mantiene durante todo un año.

La eficacia de REMINYL[®] ER cápsulas de liberación prolongada se estudió en un ensayo randomizado, a doble ciego, con control de placebo en la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes recibieron 8 mg/día de galantamina durante 4 semanas seguido por 16 mg/día de galantamina durante 4 semanas. A la semana 8, la dosis pudo ser incrementada a 24 mg/día en base a la seguridad y tolerabilidad, y pudo ser reducida a 16 mg/día a la semana 12. La dosis elegida a la semana 12 fue fijada para el resto de los 6 meses. En el análisis de eficacia primaria específica del protocolo para los dos parámetros (ADAS-cog/11 y CIBIC-plus) en el Mes 6 simultáneamente, REMINYL[®] ER cápsulas de liberación prolongada mostró una mejoría estadísticamente significativa sobre el placebo para ADAS-cog/11. Una tendencia numérica a favor de REMINYL[®] ER cápsulas

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA

Farm. MARIA EUGENIA GUERRER.
CO-DIRECTORA TECNICA



de liberación prolongada se observó para la puntuación CIBIC-plus, sin embargo, la diferencia no logró el nivel de significancia estadística nominal. Además, REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada fue estadística y significativamente mejor que el placebo al mejorar las actividades cotidianas (ADCS-ADL), una medición de eficacia secundaria clave. Los resultados de eficacia fueron similares para REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada y REMINYL® ER comprimidos, que se utilizaron como control activo en el presente estudio.

Eficacia y seguridad de largo plazo (2 años) en enfermedad de Alzheimer leve a moderada

Un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupo paralelo evaluó la eficacia y seguridad de largo plazo (2 años) de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Se distribuyeron al azar 1023 pacientes al grupo placebo y 1028 al grupo con galantamina. La demografía y características iniciales fueron similares entre los grupos. La mayoría de los pacientes era femenina (65%) y caucásica (99.9%). La mediana de edad era 74 años y la calificación inicial del mini examen de estado mental (MMSE) era 19.

En el criterio de valoración de eficacia primario (definido como el cambio en la calificación MMSE del inicio al Mes 24), hubo un daño cognitivo significativamente menor en el grupo con galantamina en comparación con el placebo en lo referente al cambio en el MMSE del inicio al Mes 24 (-1.41 vs -2.14; $p < 0.001$). En los criterios de valoración de eficacia secundarios clave (definidos como el cambio en el MMSE al Mes 6 y cambio en la calificación DAD al Mes 24), hubo una mejoría significativamente mayor en la MMSE al Mes 6 en el grupo con galantamina que en el grupo placebo (cambio medio 0.15 vs -0.28; $p < 0.001$) y un daño significativamente menor en la calificación DAD al Mes 24 en el grupo con galantamina que en el grupo placebo (-8.2 vs -10.8; $p = 0.002$).

En el criterio de valoración de seguridad primario (mortalidad), hubo un total de 89 muertes; 56 (5.5%) en el grupo placebo y 33 (3.2%) en el grupo con galantamina. Esto representa una tasa de mortalidad significativamente mayor en el grupo placebo que en el grupo con galantamina [índice de riesgo e intervalos de confianza a 95%, 0.58 (0.37-0.89) ($p = 0.011$)].



Enfermedad de Alzheimer con Enfermedad Cerebrovascular (EA + ECV)

Se investigó la eficacia y la seguridad de galantamina en sujetos con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular significativa (EA + ECV) en un estudio a doble ciego, con control de placebo. Hubo 282 sujetos, el 48% de la población total del estudio (N=592), que cumplieron con los criterios de EA + ECV. A pesar de que el ensayo clínico no se realizó para los análisis de subgrupos, los sujetos tratados con galantamina experimentaron una mejoría estadísticamente significativa, en comparación con los sujetos tratados con placebo en ambos resultados primarios [(cognición: ADAS-cog/11 [$p < 0,001$]; evaluación clínica general: CIBIC-plus [$p < 0,001$] y en una medición de actividades de la vida cotidiana (DAD [$p = 0,003$]). En general, la seguridad y la tolerabilidad de galantamina en sujetos con EA + ECV fueron similares a las que se observaron en estudios previos con galantamina en la enfermedad de Alzheimer. El evento adverso informado más frecuentemente fue náuseas (el 19% de sujetos tratados con galantamina y el 11% de sujetos tratados con placebo). Otros eventos, que ocurrieron en $> 5\%$ de los sujetos con EA + ECV y se informaron más frecuentemente en el grupo tratado con galantamina que en el grupo tratado con placebo, fueron mareos, vómitos, dolor abdominal, diarrea y fatiga. La incidencia de "trastornos cerebrovasculares" (por ejemplo, accidente cerebrovascular) fue más alta en el grupo tratado con placebo, (placebo, 5/96 [5%] sujetos; galantamina, 2/186 [1%] sujetos). En general, el perfil de seguridad en EA + ECV fue consistente con el que se observó en los estudios de galantamina en sujetos con enfermedad de Alzheimer.

Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Se realizaron dos ensayos controlados de dos años de duración realizados en sujetos con DCL. Si bien la mortalidad fue baja (0,7%), inicialmente se registraron más muertes en los sujetos randomizados a galantamina (13/1026) que al placebo (1/1022), pero la incidencia de eventos adversos serios fue idéntica (19%) entre los grupos de tratamiento.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA

Farm. MARIA EUGENIA GUERREF
CO-DIRECTORA TECNICA

6 ORIGINAL



El análisis con intención de tratamiento a 24 meses registró 20 muertes entre los sujetos asignados al azar para recibir placebo, comparadas con 34 muertes registradas entre los sujetos asignados al azar para recibir galantamina (riesgo relativo [CI 95%] = 1.70 [1.00, 2.90]; $p = 0.051$). De los sujetos que murieron en el periodo especificados en el protocolo de 30 días después de la suspensión del medicamento del estudio doble ciego, había 14 en el grupo con galantamina y 3 en el grupo placebo (riesgo relativo [CI 95%] = 4.08 [1.57, 10.57]; $p = 0.004$). Se determinó que 13 muertes del grupo placebo y 20 del grupo con galantamina tenían relación directa con los eventos adversos desarrollados mientras los sujetos se exponían al fármaco del estudio doble ciego (riesgo relativo [CI 95%] = 1.54 (0.78, 3.04); $p = 0.218$).

Más sujetos tratados con placebo que con galantamina suspendieron antes de la muerte, lo que pudo haber explicado la diferencia en la mortalidad registrada en un principio

Cuando los datos recuperados de la gran proporción de pacientes en ambos grupos de tratamiento que discontinuaron antes de finalizar el período a doble ciego (GAL-COG-3002) fueron incluidos, se identificó un total de 102 muertes, 56 en el grupo tratado con galantamina y 46 en el grupo tratado con placebo (riesgo relativo [IC 95%] = 1,24 [0,84; 1,83]; $p=0,274$). El análisis con intención de tratar de 24 meses de duración registró 20 muertes entre los sujetos randomizados al placebo en comparación con 34 muertes registradas entre los sujetos randomizados a REMINYL[®] (riesgo relativo [IC 95%] = 1,70 [1,00; 2,90]; $p=0,051$). De los sujetos que murieron dentro del período especificado por el protocolo de 30 días de discontinuación de la medicación del estudio a doble ciego, hubo 14 en el grupo tratado con galantamina y 3 en el grupo tratado con placebo (riesgo relativo [IC 95%] = 4,08 [1,57; 10,57]; $p = 0,004$).

Más sujetos tratados con placebo que sujetos tratados con galantamina discontinuaron con anterioridad a la muerte, lo que puede justificar la diferencia en la mortalidad registrada inicialmente. Se halló que trece muertes en el grupo tratado con placebo y 20 muertes en el grupo tratado con galantamina estaban relacionadas directamente con los eventos adversos que ocurrieron mientras se

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA



los sujetos exponía a la droga del estudio a doble ciego (riesgo relativo [IC 95%] = 1,54 (0,78; 3,04); $p = 0,218$).

Las muertes se debieron a diversas causas que no son inesperadas en una población de edad avanzada. Alrededor de la mitad de las muertes tanto en el grupo de tratamiento con el activo como con placebo se debieron a causas vasculares. No hubo evidencia de un aumento del riesgo de muerte en los sujetos tratados con REMINYL[®] con el tiempo. Este patrón se observó consistentemente en todos los análisis de datos. Los resultados del estudio de DCL discrepan de los observados en los estudios de la enfermedad de Alzheimer. En los estudios conjuntos realizados en la Enfermedad de Alzheimer (n=4614), la tasa de mortalidad fue numéricamente mayor en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con REMINYL[®]. No hay evidencia de aumento de la mortalidad debido a REMINYL[®] en la enfermedad de Alzheimer, incluyendo la demencia de la enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular.

Propiedades farmacocinéticas

La galantamina es un fármaco con un *clearance* reducido (*clearance* plasmático de 300 ml/min aproximadamente) y un volumen de distribución moderado (promedio de V_{dss} : 175 l). La galantamina posee una eliminación biexponencial con 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; con una concentración plasmática máxima de 43 ± 13 ng/ml que se alcanza después de 1,2 horas, y un AUC_{∞} medio de 427 ± 102 ng.h/ml. La biodisponibilidad oral absoluta de la galantamina es del 88,5%. La administración oral de los comprimidos de galantamina con alimentos disminuye su velocidad de absorción (reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente el 25%), pero no afecta el grado en que se absorbió (AUC).

6630

ORIGINAL



Después de una dosificación oral repetida de 12 mg de galantamina dos veces al día como comprimidos, las concentraciones plasmáticas mínima y máxima medias fluctuaron entre 30 y 90 ng/ml.

La farmacocinética de la galantamina es lineal en el rango de dosificación de 4-16 mg dos veces al día.

Siete días después de administrar una dosis oral única de 4 mg de ^3H -galantamina, se recuperó el 90-97% de radiactividad en la orina y el 2,2-6,3% en las heces. Después de la aplicación IV y oral, el 18-22% de la dosis se excretó 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.

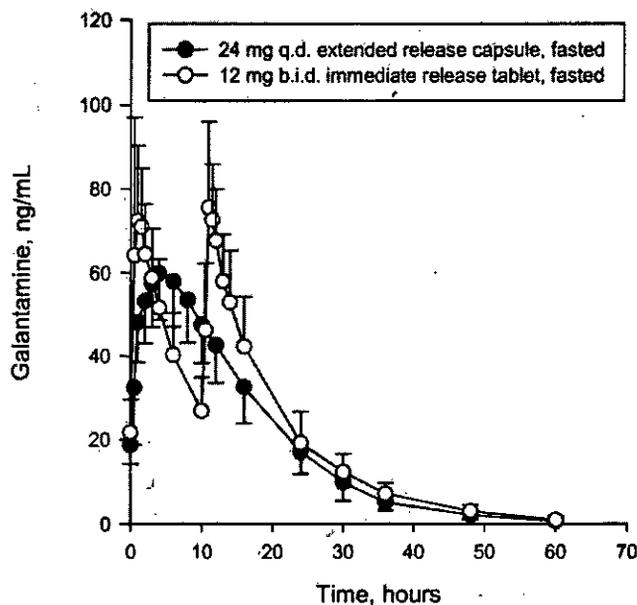
Las principales vías metabólicas fueron la N-oxidación, N-desmetilación, O-desmetilación, glucuronidación y epimerización. La O-desmetilación fue mucho más importante en los metabolizadores rápidos de CYP2D6. Los niveles de excreción de radiactividad total en la orina y las heces no difirieron en los 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 de los metabolizadores extensivos, también fue importante el glucurónido de la O-desmetilgalantamina. No pudo detectarse ninguno de los metabolitos activos de la galantamina (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 obtenidos en los ensayos clínicos llevados a cabo 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

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA

Farm. MARIA EUGENIA GUERREF
CO-DIRECTORA TECNICA

prolongada. En un estudio de proporcionalidad de la dosis de REMINYL cápsulas de liberación prolongada llevado a cabo en sujetos sanos de edad avanzada y jóvenes, las concentraciones plasmáticas estables se obtuvieron dentro de los 6 días en todas las dosis (8 mg, 16 mg y 24 mg) en ambos grupos etarios. La farmacocinética estable fue proporcional a la dosis dentro del rango de dosificación estudiado de 8 mg a 24 mg en ambos grupos etarios.

Figura 3: Gráfico Lineal Comparativo de Perfiles de Concentración Plasmática Media de Galantamina- Tiempo



[Cápsula de liberación prolongada de 24 mg una vez al día, en ayunas; comprimido de liberación inmediata de 12 mg dos veces al día, en ayunas; Galantamina, ng /mL; Tiempo, horas]

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer.

El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV o NINDS-ADRDA)

6630 ORIGINAL



Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma correcta.

Administración

REMINYL® 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 durante 4 semanas.

Dosis de mantenimiento

- La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg/día 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.

La cápsula debe ingerirse entera.

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

El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de los inhibidores de colinesterasa debe reevaluarse luego de un período prudencial. La discontinuación debe ser considerada cuando la evidencia de un efecto terapéutico no sea marcada clínicamente. No se puede predecir la respuesta individual de cada paciente a los inhibidores de colinesterasa.

Niños

No se recomienda el uso de REMINYL® ER en los niños. No se dispone de datos sobre el empleo de REMINYL® ER en pediatría.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
COORDINADORA TÉCNICA



Alteración hepática y renal

Los niveles plasmáticos de galantamina pueden aumentar en pacientes con alteración hepática o renal moderada a severa. En pacientes con alteración moderada de la función hepática, en base al modelo farmacocinético, el tratamiento podría comenzar con 4 mg una vez al día, preferentemente por las mañanas durante por lo menos una semana. De allí en adelante, los pacientes deben continuar con 8 mg diarios - 4 mg dos veces al día durante por lo menos 4 semanas. En estos pacientes, las dosis diarias no deben exceder los 16 mg - 8 mg dos veces al día. No se recomienda el uso de REMINYL® ER 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 REMINYL® ER debido a que no se dispone de datos.

Tratamiento concomitante

En pacientes tratados con potentes inhibidores CYP2D6 o CYP3A4, pueden considerarse reducciones de la dosis (véase Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Contraindicaciones

- No se administrará REMINYL® ER a los pacientes con hipersensibilidad conocida al hidrobromuro de galantamina o a cualquiera de los excipientes empleados en las formulaciones.
- El empleo de REMINYL® ER está contraindicado en los pacientes con alteración hepática intensa (más de 9 puntos en la escala de CHILD) o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min), dado que no se dispone de datos sobre su uso en estas poblaciones.



Advertencias especiales y precauciones de uso

REMINYL[®] ER está indicado para pacientes con demencia leve a moderada del tipo Alzheimer. El beneficio de REMINYL[®] ER en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria no se ha demostrado.

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, REMINYL[®] ER 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 (p. ej., bradicardia). Esta acción se debe tener especialmente 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 REMINYL[®] ER se ha asociado raras veces con bradicardia o síncope intensos.

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, incluyendo a aquellos que reciben concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos. No obstante, en los estudios clínicos efectuados con REMINYL[®] ER no se ha observado ningún incremento -en comparación con el placebo- de la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica ni de hemorragia digestiva. El empleo de REMINYL[®] ER no se recomienda en los pacientes con obstrucción digestiva ni en la fase de convalecencia de una operación digestiva.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.


Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

66 30

ORIGINAL 129



Enfermedades neurológicas: Hay reportes de convulsiones con REMINYL® (véase Reacciones adversas – datos posteriores a la comercialización) La actividad convulsiva constituye, en ocasiones, una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Enfermedades pulmonares: los colinérgicos se prescribirán con precaución a los pacientes con antecedentes de asma grave o de enfermedad pulmonar obstructiva, debido a sus acciones colinérgicas.

Aparato genitourinario: REMINYL® ER no está recomendado en los pacientes con obstrucción de las vías urinarias ni en los que se encuentran en fase de recuperación de una intervención de vejiga.

Seguridad en Sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

REMINYL® no está indicado para individuos con deterioro cognitivo leve (DCL), es decir, aquellos que demuestren un deterioro aislado de la memoria mayor que los que se esperan para su edad y educación, pero que no cumplen con los criterios de la enfermedad de Alzheimer.

Dos ensayos controlados de 2 años de duración en sujetos con DCL no lograron los resultados de eficacia primaria duales. A pesar de que la mortalidad en ambos grupos del tratamiento fue baja, inicialmente se registraron más muertes en los sujetos randomizados a galantamina que al placebo, pero la incidencia de eventos adversos serios fue idéntica entre los grupos de tratamiento. Las muertes se debieron a diversas causas que no eran inesperadas en una población de edad avanzada. Cuando se incluyeron los datos de una gran proporción de pacientes que discontinuaron antes de la finalización del período a doble ciego, no hubo evidencia de un aumento del riesgo de muerte en sujetos tratados con REMINYL® con el tiempo. Más sujetos del grupo tratado con placebo que del grupo tratado con galantamina discontinuaron con anterioridad

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S

Farm. MARIA EUGENIA GUERREP
CO-DIRECTORA TÉCNICA



a la muerte, lo que puede justificar la diferencia en la mortalidad registrada inicialmente.

Los resultados del estudio de DCL discrepan de los observados en los estudios de la enfermedad de Alzheimer. En los estudios conjuntos en la Enfermedad de Alzheimer (n=4614), la tasa de mortalidad fue numéricamente más alta en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con REMINYL®.

Memantina, un antagonista receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), en una dosis de 10 mg/día durante 2 días, seguido por 10 mg dos veces al día durante 12 días no tuvieron efectos en la farmacocinética de 16 mg/día de galantamina en estado de equilibrio.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Debido a su mecanismo de acción, la galantamina 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 cardíaca (p. ej., 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 la 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 al metabolismo de la galantamina

Los fármacos que son inhibidores potentes de las enzimas 2D6 o 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 y en un 40% respectivamente durante la administración simultánea de ketoconazol o de paroxetina. Si se administra al mismo tiempo eritromicina, otro inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, el AUC de la galantamina sólo se incrementa en un 10% aproximadamente. El análisis farmacocinético de una población de pacientes con la enfermedad de Alzheimer mostró que el aclaramiento de la galantamina disminuía un 25-33% 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 o 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).

Memantina, un antagonista receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), en una dosis de 10 mg/día durante 2 días, seguido por 10 mg dos veces al día durante 12 días no tuvieron efectos en la farmacocinética de 16 mg/día de galantamina en estado de equilibrio.

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 observó ningún signo teratógeno en los estudios de reproducción practicados en ratas preñadas con dosis de hasta 16 mg/kg (unas 25 veces la



dosis terapéutica para los seres humanos) ni en conejas preñadas con dosis de hasta 40 mg/kg (unas 63 veces la dosis terapéutica para los seres humanos). Con la dosis de 16 mg/kg administrada a las ratas, se apreció un incremento no significativo de la incidencia de anomalías esqueléticas leves. No se dispone de ningún estudio sobre el empleo de REMINYL[®] ER en mujeres embarazadas. REMINYL[®] ER 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 REMINYL[®] ER en la leche humana y no se han practicado estudios en mujeres lactantes. Por consiguiente, las mujeres tratadas con REMINYL[®] ER no deben amamantar a sus hijos.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

La enfermedad de Alzheimer deteriora de forma progresiva la capacidad de conducir y reduce la capacidad de utilizar máquinas. Es más, al igual que otros colinérgicos, REMINYL[®] ER puede provocar reacciones adversas (como mareos y somnolencia), que podrían afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas, en especial, durante las primeras semanas de tratamiento.

Efectos indeseables

Datos de Ensayo Clínico

Datos a Doble Ciego: Reacciones Adversas de la Droga Informadas con una Frecuencia $\geq 1\%$

La seguridad de REMINYL[®] se evaluó en 6502 sujetos con demencia tipo Alzheimer leve a moderadamente severa que participaron en 7 ensayos clínicos a doble ciego, con control de placebo. La información presentada en esta sección se obtuvo de los datos reunidos.

Las Reacciones Adversas de la Droga (ADRs) informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con REMINYL[®] en estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Tabla 1. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con REMINYL[®] en 7 Ensayos Clínicos a Doble Ciego con Control de Placebo

Clase de Sistema Orgánico <i>Reacción Adversa</i>	REMINYL[®] (n=3956) %	Placebo (n=2546) %
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición		
Disminución del apetito	5,2	1,4
Anorexia	3,8	1,0
Trastornos Psiquiátricos		
Depresión	4,2	2,9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	8,9	4,6
Dolor de Cabeza	7,6	5,4
Temblores	2,0	0,8
Síncope	1,8	0,7
Letargo	1,7	0,7
Somnolencia	1,7	0,8
Trastornos Cardíacos		
Bradicardia	1,2	0,3
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	25,0	7,6
Vómitos	12,8	3,1
Diarrea	9,0	6,3
Dolor abdominal	2,4	0,9
Dolor abdominal superior	2,0	1,4
Dispepsia	1,8	1,3
Malestar estomacal	1,6	0,6
Malestar abdominal	1,0	0,4
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Hiperhidrosis	1,2	0,7
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
Espasmos musculares	1,5	0,8
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración		
Fatiga	4,0	2,2
Astenia	2,3	1,7
Malestar	1,4	0,7
Investigaciones		
Disminución de peso	5,1	1,4
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		

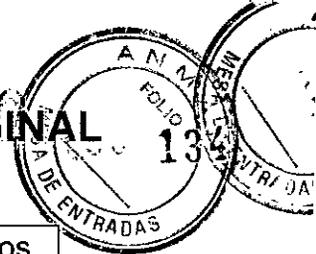


Tabla 1. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con REMINYL[®] en 7 Ensayos Clínicos a Doble Ciego con Control de Placebo		
Clase de Sistema Orgánico <i>Reacción Adversa</i>	REMINYL[®] (n=3956) %	Placebo (n=2546) %
Caída	3.9	3.0
Laceración	1.1	0.5

En un ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, con control de placebo, el perfil de seguridad del tratamiento de una vez al día con las cápsulas de liberación prolongada de REMINYL[®] fue similar en frecuencia y naturaleza al observado con los comprimidos.

Las náuseas y vómitos, las reacciones adversas de la droga más frecuentes, ocurrieron principalmente durante los períodos de titulación, duraron menos de una semana en la mayoría de los casos y la mayoría de los pacientes tuvo un episodio. La prescripción de antieméticos y asegurarse el consumo de líquidos adecuados puede ser útil en estas instancias.

Datos Abiertos: Reacciones Adversas de la Droga Informadas con una Frecuencia $\geq 1\%$

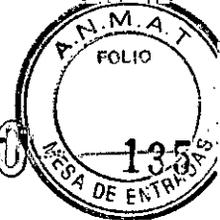
La seguridad de REMINYL[®] se evaluó en 1454 sujetos con demencia tipo Alzheimer leve a moderadamente severa que participaron en 5 ensayos clínicos abiertos. La información presentada en esta sección se obtuvo de los datos reunidos.

Las Reacciones Adversas de la Droga (ADRs) informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con REMINYL[®] en estos ensayos y que no se enumeran en la Tabla 1 incluyeron caídas, que ocurrieron en una proporción del 6,5% en ensayos abiertos.

Datos a Doble Ciego y Abiertos: Reacciones Adversas de la Droga Informadas con una Frecuencia $< 1\%$

Además de los estudios clínicos doble ciego, la seguridad de REMINYL[®] se evaluó en 1454 sujetos con demencia de tipo Alzheimer leve a moderada que participaron en 5 estudios clínicos abiertos.

ORIGINAL



Las ADRs adicionales que ocurrieron en <1% de los sujetos tratados con REMINYL® en los conjuntos de datos clínicos a doble ciego y abiertos se enumeran en la Tabla 2.

Clase de sistema orgánico Reacción adversa	REMINYL® (N = 5410) %
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición Deshidratación	0.96
Trastornos del Sistema Nervioso Disgeusia, Hipersomnias, Parestesias Hipersomnias Parestesias	0.31 0.55 0.33
Trastornos Oculares Visión borrosa	0.31
Trastornos Cardíacos Bloqueo atrioventricular de primer grado, Palpitaciones Bradicardia Sinusal Extrasístoles supraventricular	0.30 0.41 0.55 0.46
Trastornos Vasculares Enrojecimiento Hipotensión	0.24 0.52
Trastornos Gastrointestinales Arcadas	0.22
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo Hiperhidrosis	0.85
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo Debilidad muscular	0.61

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas antes, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUSEBIA GUERRERO
CC DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

6630



experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3) En cada una, las frecuencias se señalan con base en la convención siguiente:

- Muy frecuente $\geq 1/10$
- Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$
- Infrecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
- Rara $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$
- Muy rara $\geq 1/10\ 000$, incluidos reportes aislados.

En la Tabla 3, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a los porcentajes de informes espontáneos.

Tabla 3. Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con REMINYL® por Categoría de Frecuencia que se calculan a partir de los Porcentajes de Informes Espontáneos
Clase de sistema orgánico Reacción adversa
Trastornos del Sistema Inmune <i>Muy poco frecuentes - Hipersensibilidad</i>
Trastornos Psiquiátricos <i>Muy poco frecuentes – Alucinación, Alucinación visual, Alucinación auditiva</i>
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy rara – convulsiones</i>
Trastornos del Oído y el Laberinto <i>Muy poco frecuentes – Tinnitus</i>
Trastornos Vasculares <i>Muy poco frecuentes – Hipertensión</i>
Trastornos Hepatobiliares <i>Muy poco frecuentes – Hepatitis</i>
Investigaciones <i>Muy poco frecuentes – Aumento de la enzima hepática</i>

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

6630



Sobredosis

Síntomas

Se prevé que los signos y síntomas de la sobredosis significativa por galantamina sean similares a los observados con las sobredosis por otros colinérgicos. Estos efectos afectan, por lo general, al sistema nervioso central, el sistema nervioso parasimpático y 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 a la hipersecreción traqueal y al broncospasmo, pueden causar dificultad respiratoria gravísima.

Ha habido reportes post-venta de Torsada de Pointes, prolongación del intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular y breve pérdida de conciencia en asociación a una sobredosis inadvertida de galantamina.

Tratamiento

Como cualquier otro caso de sobredosis, se emplearán medidas de sostén generales. En los casos graves, se administrarán anticolinérgicos, como la atropina, como antídoto general de los colinérgicos. Se recomienda una dosis inicial de entre 0,5 y 1,0 mg por vía IV; 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 sobredosificación.

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.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.


Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
DIRECTORA TÉCNICA

Pag. 23 de 24

ORIGINAL

6630



Datos de seguridad preclínicos

El resto de datos preclínicos sobre seguridad pertinentes para la persona que prescriba el fármaco se ofrecen en las secciones correspondientes.

Precauciones especiales de conservación

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

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.

Certificado n°: 49.248

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica SA.

Mendoza 1259 (1428) – Buenos Aires , Argentina.

Fecha de última revisión:

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA