

**REMINYL® ER**  
**GALANTAMINA 8 mg; 16 mg**  
**Cápsulas de liberación prolongada**

Via oral  
Industria mexicana

## **COMPOSICIÓN**

### REMINYL® ER 8 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Galantamina 8 mg (equivalente a 10,250 mg de bromhidrato de galantamina en microesferas)

Excipientes: Azúcar, Polvo de recubrimiento claro 1 (Hipromelosa 2910, Macrogol 400), Etilcelulosa, Hipromelosa 2910, Ftalato de dietilo, Dióxido de titanio, Gelatina.

### REMINYL® ER 16 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Galantamina 16 mg (equivalente a 20,510 mg de bromhidrato de galantamina en microesferas)

Excipientes: Azúcar, Polvo de recubrimiento claro 1 (Hipromelosa 2910, Macrogol 400), Etilcelulosa, Hipromelosa 2910, Ftalato de dietilo, Óxido de hierro rojo, Dióxido de titanio, Gelatina.

## **INDICACIONES**

REMINYL® ER está indicado para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer de carácter leve a moderadamente severa incluyendo demencia de tipo Alzheimer con enfermedad cerebrovascular.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

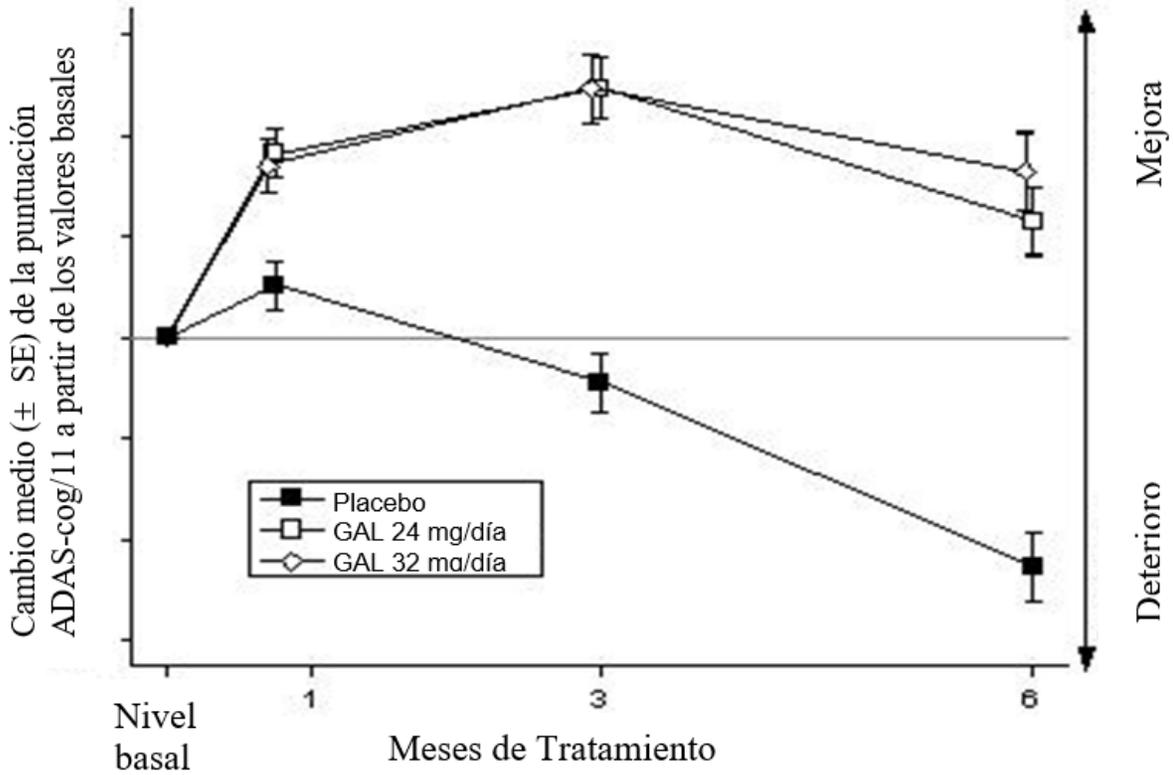
La galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Asimismo, la galantamina potencia la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente a través de su unión a un lugar alostérico del receptor. Por 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

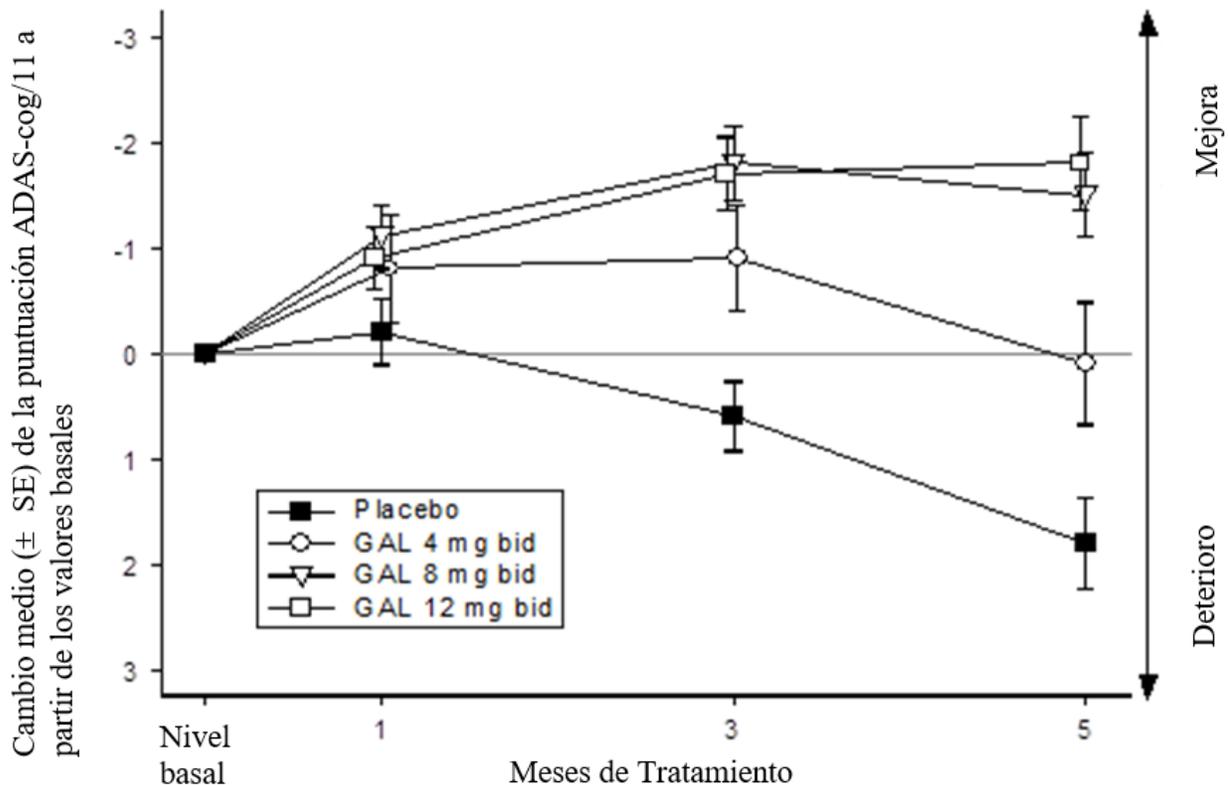
Las dosis de REMINYL<sup>®</sup> ER que mostraron su eficacia en los ensayos clínicos controlados en la enfermedad de Alzheimer corresponden a 16, 24 y 32 mg/día. De estas dosis, se consideró que 16 y 24 mg/día son las que ofrecen una mejor relación beneficio/riesgo y se mantuvieron como dosis recomendadas. 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 (*Neuropsychiatric Inventory*, 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, 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, afeitarse, 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 ( $\pm$  SE) de la puntuación ADAS-cog/11 a partir de los valores basales a través del tiempo (datos observados) (datos agrupados GAL-USA-1 y GAL-INT-1)**



**Figura 2: Cambio medio ( $\pm$  SE) de la puntuación ADAS-cog/11 a partir de los valores basales a través del tiempo (todos los pacientes, datos observados) (GAL-USA-10)**



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 mantuvo durante todo un año.

La eficacia de REMINYL<sup>®</sup> ER cápsulas de liberación prolongada se estudió en un ensayo aleatorizado 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<sup>®</sup> ER de liberación prolongada mostró una mejoría estadísticamente significativa sobre el placebo solamente para ADAS-cog/11. Además, REMINYL<sup>®</sup> ER 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<sup>®</sup> ER cápsulas de liberación prolongada y galantamina 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 moderadamente severa*

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 moderadamente severa. 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 eran mujeres (65%) y caucásica (99,9%). La mediana de edad era 74 años y la calificación inicial del mini examen de estado mental (*Mini-Mental State Examination*, 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 el cambio de la MMSE del inicio 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 del 95% de 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 en sujetos 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 en sujetos con DCL no encontrándose resultados duales de eficacia primaria. Si bien la mortalidad fue baja (0,7%), inicialmente se registraron más muertes en los sujetos aleatorizados a galantamina (13/1026) que al placebo (1/1022), pero la incidencia de eventos adversos serios fue idéntica (19%) entre los grupos de tratamiento.

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 especificado 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 muertes 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 [IC 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).

Las muertes se debieron a diversas causas que no fueron inesperadas en una población de edad avanzada. Alrededor de la mitad de las muertes en ambos grupos se debieron a causas vasculares.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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  $43 \pm 13$  ng/ml que se alcanza después de 1,2 horas, y un  $AUC_{\infty}$  medio de  $427 \pm 102$  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).

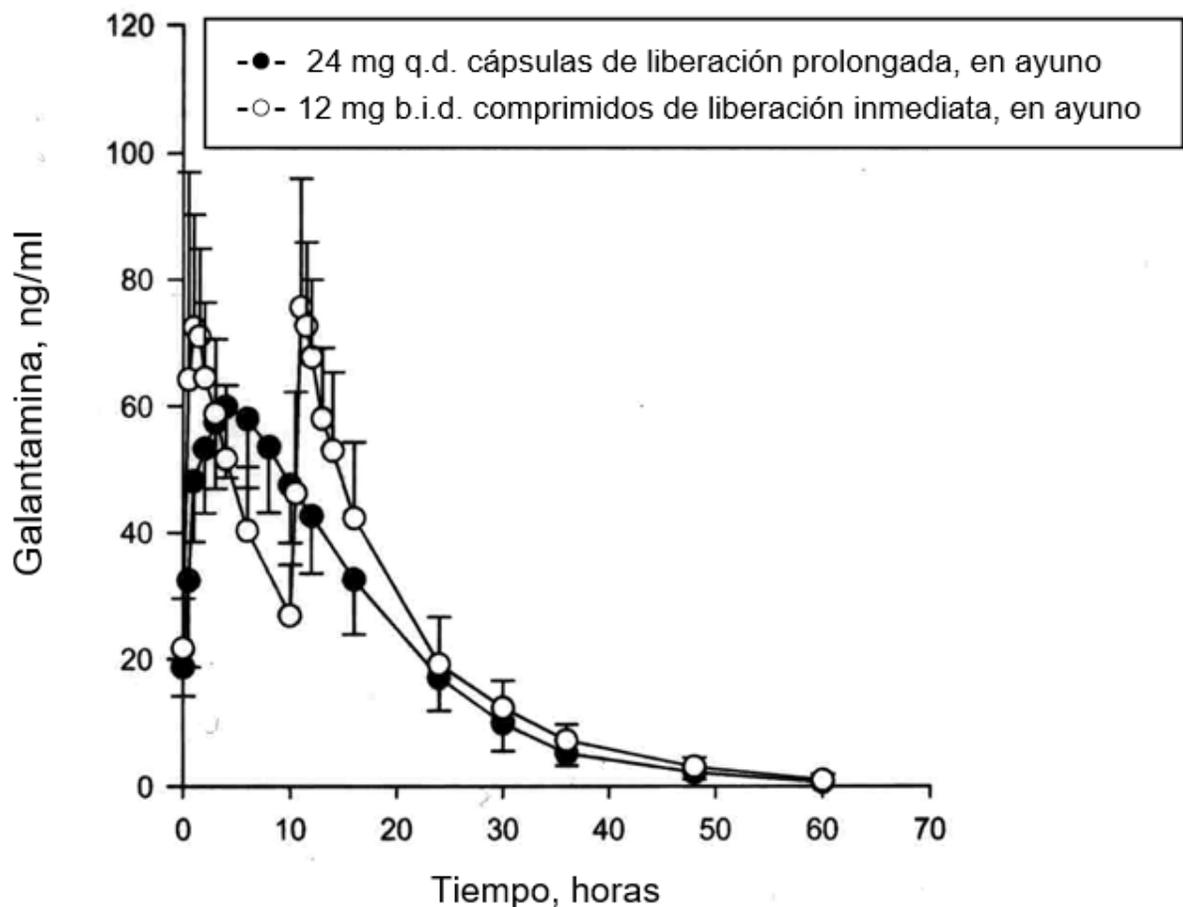
Después de una dosificación oral repetida de 12 mg de galantamina dos veces al día como comprimidos, las concentraciones plasmáticas mínima y máxima medias fluctuaron entre 30 y 90 ng/ml. La farmacocinética de la galantamina es lineal en el rango de dosificación de 4-16 mg dos veces al día.

### Biodisponibilidad de la liberación inmediata versus formulaciones de liberación prolongada

En un estudio de biodisponibilidad en estado estacionario, se mostró que REMINYL<sup>®</sup> ER cápsulas de liberación prolongada, 24 mg una vez al día, es equivalente a los comprimidos de 12 mg dos veces al día de liberación inmediata con respecto al  $AUC_{24h}$  y  $C_{min}$ . El valor  $C_{m\acute{a}x}$  de la cápsula de 24 mg de una vez al día de liberación prolongada, que se obtiene después de 4,4 horas, fue

aproximadamente un 24% menor a la del comprimido de 12 mg dos veces al día de liberación inmediata. El alimento no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad en estado estacionario de las cápsulas de liberación prolongada de 24 mg. En un estudio de proporcionalidad de la dosis de REMINYL® ER cápsulas de liberación prolongada llevado a cabo en sujetos sanos de edad avanzada y adultos jóvenes, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se obtuvieron dentro de los 6 días en todas las dosis (8 mg, 16 mg y 24 mg) en ambos grupos etarios. La farmacocinética en estado estacionario 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**



Distribución

La galantamina tiene un volumen de distribución moderado ( $V_{dss}$  promedio de 175 l). 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 para la galantamina corresponde a 1,17.

### Metabolismo

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 lentos y rápidos. Los estudios in vitro confirmaron que las principales isoenzimas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la galantamina son citocromo P450 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 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 no 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 los niveles de galantamina.

### Eliminación

La galantamina es un fármaco con un aclaramiento reducido (aclaramiento plasmático de aproximadamente 300 ml/min). La eliminación de galantamina es bi-exponencial, con una vida media terminal en el orden de 7 a 8 horas.

Siete días después de administrar una dosis oral única de 4 mg de <sup>3</sup>H-galantamina, se recuperó el 90-97% de radiactividad en la orina y el 2,2-6,3% en las heces. Después de la aplicación IV y oral, el 18-22% de la dosis se excretó en forma de galantamina intacta en la orina en 24 horas, con un aclaramiento renal de 65 ml/min, lo que representa el 20-25% del aclaramiento plasmático total.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Se ha estudiado la disposición de la galantamina en pacientes jóvenes que presentaban distintos grados de función renal. La eliminación de galantamina disminuyó con la disminución del aclaramiento de creatinina. Las concentraciones plasmáticas de galantamina aumentaron un 38% en los sujetos con una alteración moderada de la función renal (aclaramiento de creatinina= 52-104 ml/min) y un 67% en los casos de alteración renal severa (depuración de creatinina= 9-51 ml/min), en comparación con un grupo de sujetos sanos de edad y peso similares (aclaramiento de creatinina=  $\geq$  121 ml/min). Un análisis de población sobre la farmacocinética y simulaciones indican que no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con Alzheimer con alteración renal, siempre que el aclaramiento de creatinina sea al menos de 9 ml/min (ver sección Posología y forma de administración - Poblaciones especiales), debido a que el aclaramiento de esta sustancia es menor en la población con Alzheimer.

#### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de la galantamina en los sujetos con alteración hepática leve (5-6 puntos en la escala Child-Pugh) resultó comparable a aquella de los sujetos sanos. En los pacientes con alteración hepática moderada (7-9 puntos en la escala Child-Pugh), el AUC y la vida media de la galantamina se incrementaron aproximadamente en un 30% (ver sección Posología y forma de administración - Poblaciones especiales).

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

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.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Dosificación- Adultos**

Asegúrese de ingerir una adecuada cantidad de líquido durante el tratamiento.

#### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de REMINYL<sup>®</sup> ER, cápsulas de liberación prolongada es de 8 mg/día durante 4 semanas.

#### *Conversión de formulaciones de liberación inmediata a cápsulas de liberación prolongada.*

Los pacientes que actualmente están siendo tratados con formulaciones de liberación inmediata de galantamina (comprimidos recubiertos) pueden convertirse al tratamiento con REMINYL<sup>®</sup> ER cápsulas de liberación prolongada, tomando la última dosis de galantamina comprimidos recubiertos en la noche y comenzando a la mañana siguiente con una única cápsula diaria de REMINYL<sup>®</sup> ER, cápsulas de liberación prolongada. Cuando se convierte de las formulaciones de liberación inmediata de galantamina, dos veces al día, a la administración de REMINYL<sup>®</sup> ER, cápsulas de liberación prolongada, una vez al día, se debe administrar la misma dosis total diaria.

#### 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 a la dosis máxima de mantenimiento recomendada de 24 mg/día después de una evaluación adecuada incluyendo la evaluación del beneficio clínico y tolerabilidad.

#### Interrupción del tratamiento.

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

#### Poblaciones especiales

##### *Niños*

No se recomienda el uso de REMINYL<sup>®</sup> ER en los niños. No se dispone de datos sobre el empleo de REMINYL<sup>®</sup> ER en pacientes pediátricos.

##### *Alteración renal*

La concentración plasmática de galantamina puede incrementarse en pacientes con alteración renal moderada (depuración de creatinina: 52-104 ml/min) a severa (depuración de creatinina: 9-51 ml/min).

Para pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 9$  ml/min, no se requiere ajuste de la dosis (Ver Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales).

El uso de REMINYL<sup>®</sup> ER no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 9 ml/min, debido a que no se dispone de datos.

#### *Alteración hepática*

Los niveles plasmáticos de galantamina pueden aumentar en pacientes con alteración hepática moderada a severa.

En pacientes con alteración moderada de la función hepática (puntuación en Child-Pugh 7-9), en base al modelo farmacocinético, el tratamiento con cápsulas de liberación prolongada debe comenzar con 8 mg día por medio, preferentemente por las mañanas durante por lo menos una semana.

De allí en adelante, los pacientes deben continuar con cápsulas de liberación prolongada de 8 mg diarios durante por lo menos 4 semanas. En estos pacientes, las dosis diarias no deben exceder los 16 mg.

No se recomienda el uso de REMINYL<sup>®</sup> ER en pacientes con alteración hepática severa. (Puntuación en Child-Pugh  $> 9$ ).

#### *Tratamiento concomitante*

En pacientes tratados con potentes inhibidores CYP2D6 o CYP3A4, pueden considerarse reducciones de la dosis (véase Interacciones - Otros fármacos que afectan al metabolismo de la galantamina).

### **Administración**

REMINYL<sup>®</sup> ER se administra en forma oral.

REMINYL<sup>®</sup> ER, cápsulas de liberación prolongada, debe ser administrado una vez al día en la mañana, preferentemente con comida.

### **CONTRAINDICACIONES**

No se debe administrar REMINYL<sup>®</sup> ER a los pacientes con hipersensibilidad conocida al bromohidrato de galantamina o a cualquiera de los excipientes empleados en la formulación.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO**

#### **Otros tipos de demencia diferentes a demencia tipo Alzheimer**

REMINYL<sup>®</sup> ER está indicado para pacientes con demencia leve a moderadamente severa del tipo Alzheimer, incluyendo demencia tipo Alzheimer con enfermedad cerebrovascular. El beneficio de

REMINYL<sup>®</sup> ER en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria no se ha demostrado.

### **Reacciones cutáneas graves**

Se han informado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda) en pacientes que reciben REMINYL<sup>®</sup> ER (véase reacciones adversas). Se recomienda que los pacientes estén informados sobre los signos de las reacciones cutáneas graves y que el uso de REMINYL<sup>®</sup> ER se discontinúe ante la primera aparición de erupción cutánea.

### **Monitoreo de peso**

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 debe monitorear el peso de los pacientes.

### **Condiciones que requieren precaución**

Al igual que sucede con otros colinomiméticos, REMINYL<sup>®</sup> ER debe administrarse con precaución en las siguientes condiciones:

- *Condiciones cardiovasculares:* debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden ejercer efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca, incluyendo bradicardia y todos los tipos de bloqueo del nodo atrioventricular (ver *Reacciones Adversas*). El potencial de esta acción puede ser particularmente importante en los pacientes con “enfermedad del nódulo sinusal” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular y en aquellos que reciban fármacos que reduzcan de forma notable la frecuencia cardíaca, como la digoxina y los betabloqueantes. En ensayos clínicos, la utilización de REMINYL<sup>®</sup> ER se ha asociado con síncope y raramente con bradicardia severa.
- *Condiciones gastrointestinales:* se debe vigilar la aparición de síntomas en los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlcera péptica, por ejemplo, los que refieren antecedentes de enfermedad ulcerosa o aquellos predispuestos a estas condiciones, incluyendo a aquellos que reciben concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). No obstante, en los estudios clínicos efectuados con REMINYL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> ER no se recomienda en los pacientes con obstrucción digestiva ni en la fase de convalecencia de una operación digestiva.
- *Condiciones neurológicas:* Hay reportes de convulsiones con REMINYL<sup>®</sup> ER (véase Reacciones adversas – datos posteriores a la comercialización) La actividad convulsiva puede ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Un aumento en el tono coplinérgico puede empeorar los síntomas relacionados a trastornos extrapiramidales (ver “Reacciones adversas, datos posteriores a la comercialización”).

- *Condiciones pulmonares:* los colinomiméticos se deben prescribir con precaución a los pacientes con antecedentes de asma grave o de enfermedad pulmonar obstructiva, debido a sus acciones colinomiméticas.
- *Genitourinario:* el uso de 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® ER 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 aleatorizados 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 son 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® ER 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® ER.

## **INTERACCIONES**

### 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 CYP2D6 y CYP3A4 son las principales responsables del metabolismo de la galantamina.

La inhibición de la secreción de ácido gástrico no afecta a la absorción de galantamina.

### Otros fármacos que afectan al metabolismo de la galantamina

Los fármacos que son inhibidores potentes de CYP2D6 o CYP3A4 pueden incrementar 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 y paroxetina. Si se administra al mismo tiempo eritromicina, otro inhibidor de CYP3A4, 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, inhibidores conocidos de CYP2D6.

Por eso, durante la instauración del tratamiento con inhibidores potentes de CYP2D6 o CYP3A4, los pacientes pueden experimentar 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 – Poblaciones especiales).

Memantina, un antagonista del 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 tuvo efectos en la farmacocinética de 16 mg/día de galantamina en estado estacionario.

#### 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 inhibición potencial de la galantamina de las formas principales del citocromo humano P450 es muy reducida.

#### Interacciones farmacodinámicas

Debido a su mecanismo de acción, la galantamina no debe administrarse junto con otros colinomiméticos. La galantamina antagoniza el efecto de la medicación anticolinérgica. Como sucede con los colinomiméticos, a veces se produce una interacción farmacodinámica con fármacos que reducen de forma notable la frecuencia cardíaca (p. ej., digoxina y betabloqueantes).

La galantamina, al igual que otros colinomiméticos, potencia la relajación muscular ejercida por la succinilcolina durante la anestesia.

## **EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

No se observó evidencia de potencial teratogénico 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<sup>®</sup> ER en mujeres embarazadas. REMINYL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> ER en la leche humana y no se han practicado estudios en mujeres lactantes. Por consiguiente, las mujeres tratadas con REMINYL<sup>®</sup> ER no deben amamantar.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y MANEJAR MAQUINARIA

La enfermedad de Alzheimer puede causar deterioro progresivo de la capacidad de conducir y reduce la capacidad de utilizar máquinas. Es más, al igual que otros colinomiméticos, REMINYL<sup>®</sup> 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. (Ver Reacciones adversas).

## REACCIONES ADVERSAS

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados al uso de bromohidrato de galantamina, basados en la evaluación exhaustiva de la información de eventos adversos disponible. Una relación causal con bromohidrato de galantamina no se puede establecer de forma fiable en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### Datos de Ensayo Clínico

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

La seguridad de REMINYL<sup>®</sup> ER se evaluó en 6502 sujetos con demencia tipo Alzheimer leve a moderadamente severa que participaron en 8 ensayos clínicos a doble ciego, con control de placebo. La información presentada en esta sección se obtuvo de los datos reunidos.

Las Reacciones Adversas informadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con REMINYL<sup>®</sup> ER en estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Reacciones Adversas Informadas por  $\geq 1\%$  de los Sujetos Tratados con REMINYL<sup>®</sup> ER en 8 Ensayos Clínicos a Doble Ciego con Control de Placebo**

Clasificación por sistemas y órganos Reacción Adversa	REMINYL <sup>®</sup> ER (n=3956) %	Placebo (n=2546) %
<b>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</b>		
Disminución del apetito	7,4	2,1
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>		
Depresión	3,6	2,3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Mareos	6,8	2,9
Dolor de Cabeza	7,1	5,5
Temblor	1,6	0,7
Síncope	1,4	0,6
Letargo	1,3	0,4

Somnolencia	1,5	0,8
<b>Trastornos Cardíacos</b>		
Bradycardia	1,0	0,3
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Náuseas	20,7	5,5
Vómitos	10,5	2,3
Diarrea	7,4	4,9
Dolor abdominal	2,0	0,6
Dolor abdominal superior	1,9	1,4
Dispepsia	1,5	1,0
Malestar abdominal	2,1	0,7
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>		
Espasmos musculares	1,2	0,5
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración</b>		
Fatiga	3,5	1,8
Astenia	2,0	1,5
Malestar	1,1	0,5
<b>Investigaciones</b>		
Disminución de peso	4,7	1,5
<b>Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento</b>		
Caída	3,9	3,0
Laceración	1,1	0,5

En un ensayo clínico, aleatorizado, 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® ER fue similar en frecuencia y naturaleza al observado con los comprimidos.

Las náuseas y vómitos, las reacciones adversas 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 a Doble Ciego y Abiertos: Reacciones Adversas Informadas con una Frecuencia <1%*

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

Las reacciones adversas adicionales no reportadas en la tabla 1 que ocurrieron en <1% de los sujetos tratados con REMINYL® ER (n=5410) en 8 estudios a doble ciego y 5 estudios clínicos abiertos se enumeran en la Tabla 2.

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

Clase de Clasificación por sistemas y órganos Reacción adversa	REMINYL® ER (N = 5410) %
<b>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</b> Deshidratación	0,96

<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	
Disgeusia	0,31
Hipersomnio	0,55
Parestesia	0,33
<b>Trastornos Oculares</b>	
Visión borrosa	0,31
<b>Trastornos Cardíacos</b>	
Bloqueo atrioventricular de primer grado	0,30
Palpitaciones	0,41
Bradicardia Sinusal	0,55
Extrasístoles supraventricular	0,46
<b>Trastornos Vasculares</b>	
Enrojecimiento	0,24
Hipotensión	0,52
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	
Arcadas	0,22
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>	
Hiperhidrosis	0,85
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>	
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. La Tabla 3 proporciona frecuencias de reacciones adversas de acuerdo a la convención siguiente:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ( $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$ )
Rara	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$ ( $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$ )
Muy rara	$< 1/10.000$ ( $< 0,01\%$ ), incluidos reportes aislados
Desconocido	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

**Tabla 3: Reacciones Adversas Identificadas Durante la Experiencia Post-comercialización con REMINYL® ER**

Clasificación por sistemas y órganos	Categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos
Reacción Adversa	
<b>Trastornos del Sistema Inmune</b>	
Hipersensibilidad	Muy rara
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	
Alucinación	Muy rara
Alucinación visual	Muy rara
Alucinación auditiva	Muy rara
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	
Convulsión	Muy rara
Trastorno extrapiramidal	Muy rara
<b>Trastornos del Oído y Laberinto</b>	

Tinnitus	Muy rara
<b>Trastornos Cardíacos</b> Bloqueo atrioventricular completo	Muy rara
<b>Trastornos Vasculares</b> Hipertensión	Muy rara
<b>Trastornos Hepatobiliares</b> Hepatitis	Muy rara
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b> Síndrome Stevens-Johnson Pustulosis exantemática generalizada aguda Eritema multiforme	Muy rara Muy rara Muy rara
<b>Investigaciones</b> Aumento de las enzimas hepáticas	Muy rara

## SOBREDOSIS

### Síntomas y sigos

Se prevé que los signos y síntomas de la sobredosis significativa por galantamina sean similares a los observados con las sobredosis por otros colinomiméticos. 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, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. La debilidad muscular progresiva, unida a la hipersecreción traqueal y al broncospasmo, puede llevar a un compromiso vital de las vías respiratorias.

Ha habido reportes post-comercialización de Torsade de Pointes, prolongación del intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular y breve pérdida de conciencia en asociación a una sobredosis inadvertida de galantamina. En un caso donde la dosis era conocida, 8 comprimidos de 4 mg (32 mg total) fueron ingeridos en un día. Dos nuevos casos de ingestión accidental de 32 mg (náuseas, vómitos y sequedad de boca, náuseas, vómitos y dolor pectoral) y uno de 40 mg (vómitos) resultaron en breves hospitalizaciones para la observación con recuperación completa. Un paciente, al que se le prescribió 24 mg / día y poseía un historial de alucinaciones producidas durante los dos años anteriores recibió, por error, consumió 24 mg dos veces al día durante 34 días y desarrolló alucinaciones que requirieron hospitalización. Otro paciente, que fue recetado con 16 mg / día de solución oral, ingirió, por error, 160 mg (40 ml) y la experiencia evidenció sudoración, vómitos, bradicardia y casi síncope una hora más tarde, lo que requirió tratamiento hospitalario. Sus síntomas se resolvieron en 24 horas.

### Tratamiento

Como cualquier otro caso de sobredosis, se deberán emplear medidas de sostén generales. En los casos graves, se podrán administrar anticolinérgicos, como la atropina, como antídoto general de los colinomiméticos. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, recurrir al Centro Nacional de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas del M.S.P. y B.S. – Av. Gral. Máximo Santos entre Herminio Giménez y Teodoro S. Mongelós  
Teléfonos: (021)220-418; (021)204-800 (interno 1011).

## **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

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

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

Conservar entre 15°C y 30°C.

## **PRESENTACIÓN**

REMINYL<sup>®</sup> ER se presenta en cajas conteniendo 28 cápsulas de liberación prolongada.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por: Janssen Cilag S.A. de C.V., Carretera Federal México - Puebla Km 81,5, San Mateo Capultitlan, Huejotzingo, México.

Importado y Distribuido por: Vicente Scavone & CIA. S.A.E.  
Avda. Pastora Céspedes N° 475 y Cruz Roja Paraguaya. San Lorenzo – Paraguay.  
Directora Técnica: María Belén Vega M. Química Farmacéutica. Reg. N° 5051.  
Venta Autorizada por el M.S.P. y B.S.  
Venta bajo receta  
Registro Sanitario N°: 12459-04-EF (8 mg); 12460-04-EF (16 mg)

### **Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 00980 0521 0040

® Marca registrada

**Fecha de última revisión:** Basado en CCDS octubre, 2020.