

Elatium

(Bromidrato de galantamina)

Prati-Donaduzzi

Cápsula dura de liberação prolongada

8 mg, 16 mg e 24 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Elatium

bromidrato de galantamina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de liberação prolongada de 8 mg em embalagem com 7, 30, 280, 300 ou 500 cápsulas.

Cápsula dura de liberação prolongada de 16 mg em embalagem com 30, 60, 280, 300 ou 500 cápsulas.

Cápsula dura de liberação prolongada de 24 mg em embalagem com 30, 60, 280, 300 ou 500 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 8 mg contém:

bromidrato de galantamina.....10,25 mg*

*equivalente a 8 mg de galantamina

excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipientes: pellets inertes, hipromelose, macrogol e etilcelulose.

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 16 mg contém:

bromidrato de galantamina.....20,51 mg*

*equivalente a 16 mg de galantamina

excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipientes: pellets inertes, hipromelose, macrogol e etilcelulose.

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 24 mg contém:

bromidrato de galantamina.....30,76 mg*

*equivalente a 24 mg de galantamina

excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipientes: pellets inertes, hipromelose, macrogol e etilcelulose.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento sintomático da demência do tipo Alzheimer de intensidade leve a moderada e tratamento sintomático da demência de Alzheimer de intensidade leve a moderada com doença vascular cerebral relevante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As doses de bromidrato de galantamina que se mostraram eficazes em estudos clínicos controlados em pacientes com doença de Alzheimer foram 16, 24 e 32 mg/dia. Destas doses, 16 e 24 mg/dia foram consideradas como tendo a melhor relação benefício/risco e são as doses recomendadas. A eficácia da galantamina foi estudada usando quatro medidas específicas de desfecho clínico: a ADAS-cog (uma medida da função cognitiva baseada no desempenho), a CIBIC-plus (uma avaliação global por médico independente baseada em entrevista clínica com o paciente e o cuidador), várias medidas das atividades diárias e o Questionário Neuropsiquiátrico (NPI, uma escala que mede os transtornos do comportamento).

Em estudos clínicos, o desempenho dos pacientes tratados com galantamina de acordo com a ADAS-cog (veja o gráfico) e a CIBIC-plus foi consistente e significativamente melhor que o dos pacientes tratados com placebo. Os pacientes que foram tratados por 6 meses com galantamina tiveram pontuações da ADAS-cog significativamente melhores comparado as suas pontuações basais. Comparado aos pacientes não tratados, houve benefício substancial e prolongado do funcionamento cognitivo. O tratamento com galantamina também melhorou de forma significativa as atividades diárias como vestir-se, higiene, preparo das refeições, que foram avaliadas usando a “Disability Assessment in Dementia” (DAD) e o Questionário sobre as atividades da vida diária (AVD) da ADCS (“Alzheimer’s Disease Cooperative Study”), avaliações realizadas pelo cuidador. A galantamina, nas doses de 16 mg e 24 mg ao dia, manteve a pontuação da NPI ao longo do período de observação, ao passo que a pontuação dos pacientes que receberam placebo apresentou deterioração clara como resultado do aparecimento de transtornos do comportamento.

Figura 1: Mudança média (\pm DP) em relação ao valor basal na pontuação da ADAS-Cog/11 com o passar do tempo (dados observados) (dados agrupados dos estudos GAL-USA 1 e GAL-INT-1).

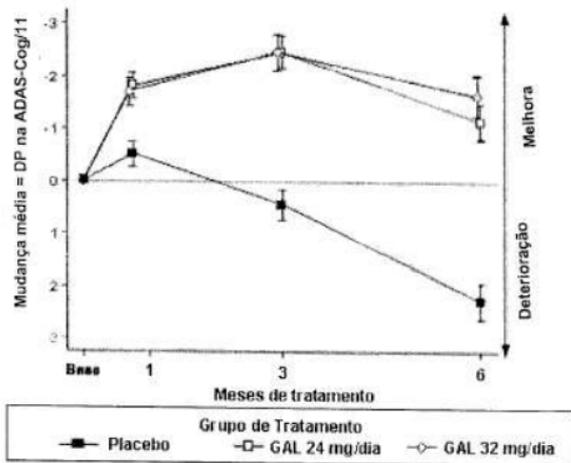
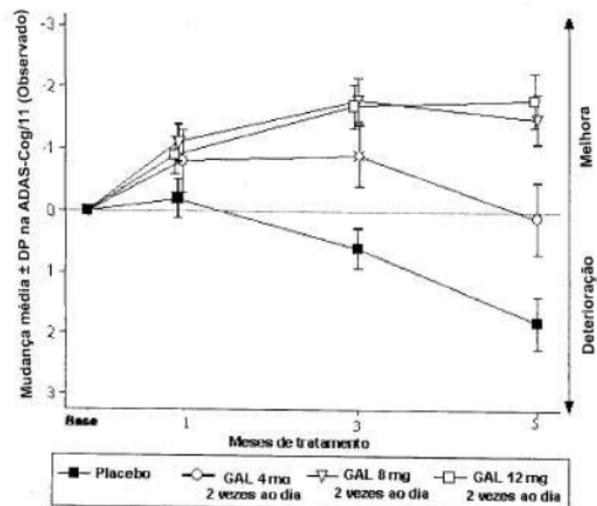


Figura 2: Mudança média (\pm DP) em relação ao valor basal na pontuação da ADAS-Cog/11 com o passar do tempo (todos os pacientes, dados observados) (estudo GAL-USA-10)



O tratamento a longo prazo (combinação de 6 meses de tratamento em duplo-cego seguido por 6 meses de tratamento aberto) sugeriu que o desempenho cognitivo e funcional dos pacientes foi mantido por um ano inteiro.

A eficácia deste medicamento foi avaliada na doença de Alzheimer em estudo um randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. Pacientes receberam galantamina 8 mg/dia por 4 semanas, seguidos de galantamina 16 mg/dia por 4 semanas. Na 8ª semana, a dose poderia ser aumentada para 24 mg/dia baseado na segurança e tolerabilidade, e poderia ser reduzida a 16 mg/dia na 12ª semana. A dose final na 12ª semana foi mantida para o restante dos 6 meses. Na análise da eficácia primária especificada no protocolo para os dois desfechos (ADAS-cog/11 e CIBIC-plus) aos 6 meses simultaneamente bromidrato de galantamina mostrou melhora estatisticamente significativa na ADAS-cog/11 em comparação com placebo. Além disso, este medicamento foi melhor que placebo, alcançando significância estatística, na melhora das atividades diárias (ADCS-ADL), uma medida secundária importante da eficácia. Os resultados de eficácia foram similares para cápsula dura de liberação prolongada e comprimido, que serviu como controle ativo nesse estudo.

Doença de Alzheimer com doença cerebrovascular (DA + DCV) (demência mista)

A eficácia e segurança de galantamina em pacientes com doença de Alzheimer e doença cerebrovascular significativa (DA+DCV) foram investigadas em um estudo duplo-cego, controlado com placebo. Neste estudo 282 pacientes, 48% da população total do estudo (n=592), atingiram o critério para DA+DCV.

Embora o estudo clínico não tenha tido análise de subgrupo, os pacientes tratados com galantamina apresentaram uma melhora estatisticamente significativa, comparados aos pacientes do grupo placebo, em ambos resultados esperados [cognição: ADAS-cog/11 ($p < 0,001$); avaliação clínica global: CIBIC-plus ($p < 0,001$) e na medida de atividades de vida diária (AVD) ($p = 0,003$)]. Em geral, a segurança e a tolerabilidade da galantamina em pacientes com DA+DCV foi semelhante àquela observada nos estudos anteriores em doença de

Alzheimer. O evento adverso mais frequentemente relatado pelos pacientes foi náusea (19% dos pacientes do grupo galantamina e 11% dos pacientes do grupo placebo).

Outros eventos relatados por >5% dos pacientes com DA+DCV e relatados mais frequentemente no grupo galantamina do que no grupo placebo foram tontura, vômito, dor abdominal, diarreia e fadiga. A incidência de “distúrbios cerebrovasculares” (por exemplo, acidente vascular cerebral) foi maior em pacientes do grupo placebo [5/96 (5%) pacientes do grupo placebo; 2/186 (1%) pacientes do grupo galantamina].

Em geral, o perfil de segurança em DA+DCV foi consistente com o observado em estudos de galantamina em pacientes com doença de Alzheimer.

Dois estudos clínicos randomizados adicionais, GAL-INT-6 e GAL-INT-26, foram completados.

O estudo GAL-INT-6 foi randomizado, duplo-cego, controlado ou placebo, de 26 semanas de duração, para avaliar a segurança e a eficácia da galantamina no tratamento da demência de intensidade leve a moderada em indivíduos preenchendo os critérios da NINDS-AIREN para doença vascular cerebral relevante e critérios clínicos para possível doença de Alzheimer (DA+DCV) ou provável Demência Vascular (VaD).

O tratamento com 24 mg/dia de galantamina resultou em melhora cognitiva e funcional significativamente maior em relação ao placebo, medida pelos parâmetros primários de eficácia, ADAS-cog/11 e CIBIC-plus. A galantamina mostrou-se segura nesta população de pacientes. No subgrupo DA+DCV de pacientes, o tratamento com galantamina resultou em melhora estatisticamente significante nas medidas do desempenho cognitivo, atividades de vida diária e funcionamento global em comparação ao placebo. O tratamento com galantamina resultou em melhora cognitiva e funcional significativamente maior em comparação ao placebo, medida por ambos os parâmetros primários de eficácia. Aos 6 meses, houve uma redução média (melhora) na pontuação da ADAS-cog/11 de 1,7 pontos no grupo galantamina em comparação a um aumento de 1,0 ponto no grupo placebo ($p < 0,001$). Resultados similares estatisticamente significantes foram obtidos na análise tradicional da última observação realizada e nos dados clássicos de intenção de tratamento. Os resultados da ADAS-cog/13, cog/10 e cog/mem, pontuação total DAD e pontuação total NPI também demonstraram que pontuação significativamente melhores estão associados com a galantamina *versus* placebo. No subgrupo VaD, as pontuações para o grupo galantamina foram, de forma consistente, numericamente maiores que o placebo para todas as quatro variáveis de eficácia. As diferenças entre os grupos de tratamento em pacientes com VaD não atingiram significância estatística, embora o valor de p tenha alcançado significância estatística para ADAS-cog/11 ($p=0,06$).

O estudo GAL-INT-26 foi randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com 26 semanas de duração, para avaliar a eficácia da galantamina em demência vascular (VaD). A tolerabilidade e a segurança da galantamina estavam alinhados com o observado para a doença de Alzheimer com menos eventos adversos vasculares cerebrais relatados em pacientes tratados com galantamina em comparação com placebo. Embora tenha sido observado benefício cognitivo significativo, neste estudo não houve benefício significativo no funcionamento.

Segurança e eficácia de longa duração (2 anos) em demência do tipo Alzheimer de intensidade leve a moderada

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, paralelo avaliou em longa duração (2 anos) a eficácia e segurança de galantamina em cápsulas duras de liberação prolongada no tratamento de pacientes com demência do tipo Alzheimer de intensidade leve a moderada. Mil e vinte e três pacientes foram randomizados para o grupo placebo e 1028 para o grupo galantamina cápsulas duras de liberação prolongada. As características demográficas e de linha da base eram similares entre os grupos.

A maioria dos pacientes eram mulheres (65%) e brancas (99,9%). A idade mediana foi de 74 anos e na linha de base a pontuação do “Mini-Exame do Estado Mental” (MMSE) foi 19.

No desfecho primário de eficácia (definido como mudança a partir da linha de base na pontuação MMSE no mês 24) houve significativamente menos deterioração cognitiva no grupo galantamina comparado com o placebo na mudança da linha de base no MMSE, no mês 24 (-1,41 *versus* -2,14; $p < 0,001$). No desfecho secundário de eficácia (definido como mudança na MMSE no mês 6 e mudança na pontuação DAD no mês 24) houve melhora significativamente maior na mudança da linha de base do MMSE no mês 6 no grupo galantamina comparado com placebo (mudança média de 0,15 *versus* -0,28; $p < 0,001$) e significativamente menos deterioração na pontuação DAD no mês 24 no grupo galantamina comparado ao placebo (-8,2 *versus* -10,8; $p = 0,002$).

No desfecho primário de segurança (mortalidade) houve um total de 89 óbitos; 56 (5,5%) óbitos no grupo placebo e 33 (3,2%) óbitos no grupo galantamina. Isto representa uma taxa de morte significativamente maior no grupo placebo comparado com galantamina [taxa de risco e intervalo de confiança 95% de 0,58 (0,37 – 0,89) ($p = 0,011$)].

Transtorno Cognitivo Leve (TCL)

Dois estudos controlados de 2 anos com pacientes com TCL não atingiram dois desfechos primários de eficácia. Embora a mortalidade fosse baixa (0,7%), mais mortes foram observadas inicialmente nos indivíduos randomizados para galantamina (13/1026) do que com placebo (1/1022), mas a incidência de eventos adversos sérios foi idêntica (19%) entre os grupos de tratamento.

Na análise de 24 meses por intenção de tratar houve 20 mortes entre os pacientes randomizados para o grupo placebo comparado a 34 mortes apresentadas entre os pacientes randomizados para galantamina (risco relativo [95% IC] = 1,70 [1,00; 2,90]; $p = 0,051$). Dos pacientes que morreram dentro do período especificado pelo protocolo de 30 dias de avaliação duplo-cego, havia 14 no grupo da galantamina e 3 no grupo do placebo (risco relativo [95% IC] = 4,08 [1,57; 10,57]; $p = 0,004$). Treze mortes no grupo do placebo e 20 mortes no grupo da galantamina foram identificadas como estando relacionadas diretamente aos eventos adversos que ocorreram enquanto os pacientes foram expostos à droga no estudo duplo-cego (risco relativo [95% IC] = 1,54 (0,78; 3,04); $p = 0,218$).

Mais indivíduos tratados com placebo do que tratados com galantamina interromperam o estudo antes da morte, o que pode esclarecer a diferença na mortalidade apresentada inicialmente. Quando os dados recuperados da grande proporção dos pacientes em ambos os grupos do tratamento que interromperam antes da conclusão do período duplo-cego (GAL-COG-3002) foram incluídos, um total de 102 mortes foram identificadas, 56 no grupo da galantamina e 46 no grupo do placebo (risco relativo [95% IC] = 1,24 [0,84;1,83]; p = 0,274).

As mortes foram devido às várias causas que podem ocorrer em uma população idosa, com aproximadamente a metade das mortes em ambos os grupos foi devido às causas vasculares.

Referências bibliográficas

1. Bickel U, Thomsen T, Weber W, Fischer JP, Bachus R, Nitz M, Kewitz H. *Pharmacokinetics of galantamine in humans and corresponding cholinesterase inhibition. Clinical Pharmacology and Therapeutics* 50 (4), p.420-428, 1991.
2. Clinical Study Report GAL-NPH-101. *An open-label, randomized, crossover study to evaluate the in-vitro/in-vivo correlation of galantamine controlled-release formulations.* January 2005.
3. Tonkopii VD, Prozorovskii VB, Suslova IM. *Interaction of reversible inhibitors with catalytic centers and allosteric site of cholinesterases.* Bull Exp Bio Med 1976; 82:1180-1183.
4. Van Bortel L, Van Osselaer N, Van Hest A, Janssens L, De Smedt H, Le Moing JP, Van Peer A, De Beukelaar F, Van De Poel S. *Oral bioavailability of galantamine after single 8-mg doses as two sustained-release formulations in comparison with a 4-mg immediate-release tablet administered B.I.D. in healthy subjects.* Clinical Study Report on R113675, GAL-BEL-19, (republish of Clinical Research Report, May 2000), November 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A galantamina, um alcaloide terciário, é um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. Além disso, a galantamina aumenta a ação intrínseca da acetilcolina sobre os receptores nicotínicos, provavelmente através de ligação a um sítio alostérico do receptor. Como consequência, uma atividade aumentada do sistema colinérgico associada à melhora da função cognitiva pode ser obtida em pacientes com demência do tipo Alzheimer.

Os sintomas da demência do tipo Alzheimer diminuem gradativamente depois de algumas semanas.

Farmacocinética

Absorção

Após a ingestão oral de uma dose única de 8 mg de galantamina na forma de comprimidos, a absorção é rápida, com um pico de concentração plasmática de 43 ± 13 ng/mL, que é atingido depois de 1,2 horas e uma AUC_{0-∞} de 427 ± 102 ng.h/mL. A biodisponibilidade oral absoluta da galantamina é de 88,5%. A sua administração por via oral de comprimidos junto com alimentos torna mais lenta a sua taxa de absorção ($C_{m\acute{a}x}$ reduzido em cerca de 25%), mas não afeta a extensão de sua absorção (AUC).

Após várias doses orais de 12 mg de galantamina, duas vezes por dia na forma de comprimidos, as médias das concentrações plasmáticas mínima e de pico oscilaram entre 30 e 90 ng/mL. A galantamina apresenta farmacocinética linear na faixa de 4 a 16 mg, duas vezes por dia.

Distribuição

A galantamina tem um volume de distribuição moderado (V_{dss} de 175 L). A ligação da galantamina às proteínas plasmáticas é baixa: $17,7 \pm 0,8\%$. No sangue total, a galantamina é distribuída principalmente para as células sanguíneas (52,7%) e para o compartimento aquoso do plasma (39,0%), enquanto que a fração de galantamina ligada às proteínas plasmáticas é de apenas 8,4%. A razão da concentração sangue-plasma da galantamina é 1,17.

Metabolismo

As principais vias metabólicas foram N-oxidação, N-desmetilação, O-desmetilação, glicuronidação e epimerização. A O-desmetilação foi muito mais importante nos metabolizadores rápidos da CYP 2D6.

Os níveis de excreção da radioatividade total na urina e nas fezes não foram diferentes entre os metabolizadores lentos e os rápidos. Estudos *in vitro* confirmaram que as isoenzimas 2D6 e 3A4 do citocromo P450 foram as principais isoenzimas envolvidas no metabolismo da galantamina.

No plasma dos metabolizadores lentos e rápidos, a galantamina inalterada e seu metabólito glicuronídeo foram responsáveis pela maior parte da radioatividade da amostra. No plasma dos metabolizadores rápidos, o glicuronídeo da O-desmetilgalantamina também foi importante.

Nenhum dos metabólitos ativos da galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina e O-desmetil-norgalantamina) puderam ser detectados nas suas formas não-conjugadas no plasma dos metabolizadores lentos ou rápidos, após administração de doses únicas. A norgalantamina foi detectável no plasma dos pacientes após administração de doses múltiplas, mas não representou mais que 10% dos níveis de galantamina.

Eliminação

A galantamina é um fármaco de baixa depuração (depuração plasmática de aproximadamente 300 mL/min). A eliminação da galantamina é biexponencial, com uma meia-vida terminal em torno de 7 – 8 horas.

Sete dias após uma dose oral única de 4 mg de ³H-galantamina, 90 a 97% da radioatividade foi recuperada na urina e 2,2 a 6,3% nas fezes. Depois da administração i.v. e oral, 18 a 22% da dose foi excretada na urina como galantamina inalterada em 24 horas, com depuração renal de cerca de 65 mL/min, que representa 20 a 25% da depuração plasmática total.

Características em pacientes com doença de Alzheimer

Os dados dos estudos clínicos em pacientes indicam que as concentrações plasmáticas da galantamina nos indivíduos com doença de Alzheimer são 30 a 40% maiores do que nos indivíduos jovens saudáveis.

Insuficiência hepática

A farmacocinética da galantamina em pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação *Child-Pugh* de 5-6) foi comparável com a de indivíduos saudáveis. Nos pacientes com insuficiência hepática moderada (pontuação *Child-Pugh* de 7-9), a AUC e a meia-vida da galantamina foram aumentadas em cerca de 30%.

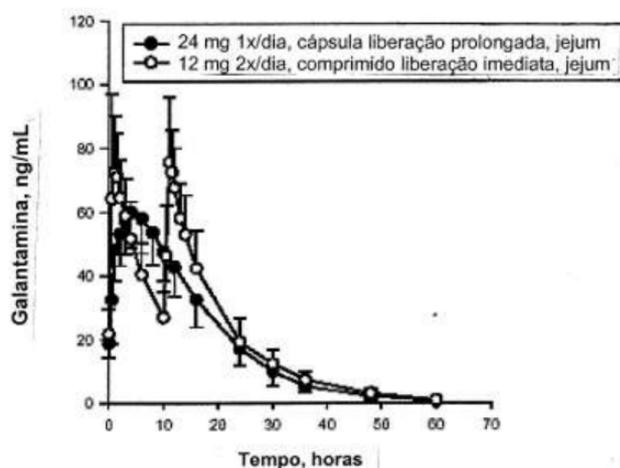
Insuficiência renal

A disposição da galantamina foi estudada em indivíduos jovens com graus variáveis de função renal. A eliminação da galantamina diminuiu com o decréscimo da depuração da creatinina. Houve aumento de 38% das concentrações plasmáticas da galantamina em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina= 52-104 mL/min) ou de 67% em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina = 9-51 mL/min) comparado com indivíduos saudáveis pareados para idade e peso (depuração de creatinina \geq 121 mL/min). Uma análise farmacocinética da população e simulações indicaram que não são necessários ajustes da dose em pacientes com Alzheimer com insuficiência renal desde que a depuração de creatinina seja de pelo menos 9 mL/min, uma vez que a depuração da galantamina é menor na população com Alzheimer.

Biodisponibilidade da formulação de liberação imediata versus liberação prolongada

No estudo de biodisponibilidade no estado de equilíbrio, cápsulas duras de liberação prolongada, 24 mg uma vez ao dia, mostrou-se equivalente a 12 mg duas vezes ao dia, comprimido de liberação imediata, no que diz respeito a AUC_{24h} e C_{min} . O valor de C_{max} após administração de 24 mg uma vez ao dia em cápsula dura de liberação prolongada, que é atingido após 4,4 h, é cerca de 24% menor que o valor obtido após administração de 12 mg duas vezes ao dia em comprimido de liberação imediata. O alimento não teve efeito sobre a biodisponibilidade de 24 mg uma vez ao dia em cápsula dura de liberação prolongada. Em estudo de proporcionalidade de doses, cápsula dura de liberação prolongada em idosos saudáveis e adultos mais jovens, o estado de equilíbrio de concentrações plasmáticas foi atingido em 6 dias com todas as doses (8 mg, 16 mg e 24 mg) em ambos os grupos etários. A farmacocinética no estado de equilíbrio foi proporcional à dose dentro do intervalo posológico estudado de 8 mg a 24 mg em ambos os grupos etários.

Figura 3: Gráfico linear comparativo dos perfis de concentração plasmática média de galantamina em função do tempo



4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado aos pacientes que apresentam hipersensibilidade ao bromidrato de galantamina ou a qualquer um dos componentes do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tipos de demência outras que não do tipo Alzheimer

Este medicamento é indicado no tratamento da demência do tipo Alzheimer de intensidade leve a moderada.

O benefício deste medicamento aos pacientes com outros tipos de demência ou outros tipos de comprometimento de memória não foi demonstrado.

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson e pustulose exantemática generalizada aguda) foram relatadas em pacientes recebendo este medicamento. Recomenda-se que os pacientes sejam informados sobre os sinais de reações graves na pele e que o uso de bromidrato de galantamina deve ser interrompido no primeiro sinal de erupção cutânea.

Monitoramento do peso

Pacientes com doença de Alzheimer perdem peso. O tratamento com inibidores da colinesterase, incluindo a galantamina, tem sido associado com perda de peso nestes pacientes. Durante o tratamento, o peso do paciente deve ser monitorado.

Condições que requerem cuidados

Como para outros colinomiméticos, este medicamento deve ser administrado com cautela nas seguintes condições:

Condições cardiovasculares: devido à sua ação farmacológica, os colinomiméticos podem apresentar efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca, incluindo bradicardia e todos os tipos de bloqueio de nódulo atrioventricular (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). O potencial para esta ação pode ser particularmente importante em pacientes com doença do nódulo sinusal ou outros distúrbios supraventriculares da condução cardíaca ou para os pacientes que utilizam concomitantemente fármacos que reduzem significativamente a frequência cardíaca, como a digoxina e os betabloqueadores. Em estudos clínicos, o uso deste medicamento foi associado à síncope e, raramente, à bradicardia grave.

Condições gastrintestinais: os pacientes com risco aumentado de desenvolver úlceras pépticas, por exemplo, aqueles com história de doença ulcerativa ou os predispostos a estas condições, incluindo aqueles recebendo concomitantemente anti-inflamatórios não-esteroidais, devem ter os sintomas monitorados. Entretanto, os estudos clínicos com bromidrato de galantamina não mostraram aumento, em relação ao placebo, na incidência de doença péptica ulcerativa ou de sangramento gastrintestinal. O uso deste medicamento não é recomendado nos pacientes com obstrução gastrintestinal ou em recuperação de cirurgia gastrintestinal.

Condições neurológicas: convulsões têm sido reportadas com o uso de bromidrato de galantamina (vide **REAÇÕES ADVERSAS – Dados pós-comercialização**). A atividade convulsiva também pode ser uma manifestação da Doença de Alzheimer. Um aumento no tônus colinérgico pode piorar sintomas relacionados a distúrbios extrapiramidais (vide **REAÇÕES ADVERSAS – Dados pós-comercialização**).

Condições pulmonares: os colinomiméticos devem ser prescritos com cautela para pacientes com história de asma grave ou com doença pulmonar obstrutiva, devido à sua ação colinomimética.

Geniturinárias: o uso deste medicamento não é recomendado nos pacientes com obstrução urinária ou em recuperação de cirurgia da bexiga.

Segurança em pacientes com Transtorno Cognitivo Leve (TCL)

Este medicamento não é indicado para indivíduos com o Transtorno Cognitivo Leve (TCL), isto é, aqueles que demonstram um comprometimento isolado de memória maior que o esperado para sua idade e instrução, mas não apresenta critérios para a Doença de Alzheimer.

Dois estudos controlados de 2 anos com pacientes com TCL não apresentaram dois desfechos primários de eficácia. Embora a mortalidade em ambos os braços do tratamento fosse baixa, mais mortes foram inicialmente observadas em pacientes randomizados com galantamina do que com placebo, porém a incidência de eventos adversos sérios foi idêntica entre grupos do tratamento. As mortes foram devidas a várias causas que podem ocorrer em uma população idosa. Quando os dados recuperados da grande proporção dos pacientes que interromperam antes da conclusão no período duplo-cego foram incluídos, não houve evidência de um risco aumentado de morte em pacientes tratados com galantamina durante esse período. Mais pacientes do grupo placebo do que do grupo da galantamina interromperam o estudo antes da morte, o que pode esclarecer a diferença na mortalidade apresentada inicialmente.

Os resultados do estudo do TCL são discrepantes daqueles observados nos estudos da doença de Alzheimer. Em estudos agrupados (*pooled studies*) na doença de Alzheimer (n=4614), a taxa de mortalidade foi numericamente mais elevada no placebo do que o grupo de bromidrato de galantamina.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar um prejuízo gradual da capacidade de dirigir ou comprometer a habilidade de operar máquinas. Além disto, tal como outros colinomiméticos, este medicamento pode causar reações adversas (como tontura e sonolência) que poderiam afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas, especialmente durante as primeiras semanas depois do início do tratamento.

Gravidez

Estudos de reprodução conduzidos em ratas prenhes com doses de até 16 mg/kg (ou cerca de 25 vezes a dose terapêutica para o homem) e em coelhas prenhes com doses de até 40 mg/kg (ou cerca de 63 vezes a dose terapêutica para o homem) não mostraram qualquer evidência de um potencial teratogênico. Um aumento não significativo da incidência de anormalidades ósseas menores foi observada em ratas com a dose de 16 mg/kg.

Categoria de risco na gravidez: B

Não há nenhum estudo sobre o uso do deste medicamento em gestantes.

Este medicamento só deve ser utilizado durante a gestação se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Lactação

Não foi estabelecido se este medicamento é excretado no leite humano e não existem estudos em mulheres amamentando. Portanto, as mulheres recebendo bromidrato de galantamina não devem amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Devido ao seu mecanismo de ação, a galantamina não deve ser administrada concomitantemente com outros colinomiméticos. A galantamina antagoniza o efeito de medicamentos anticolinérgicos. Como esperado para os colinomiméticos, é possível a ocorrência de uma interação

farmacodinâmica com drogas que reduzem significativamente a frequência cardíaca (ex. digoxina e betabloqueadores). A galantamina, por ser um colinomimético, provavelmente exacerba o relaxamento muscular produzido por fármacos do tipo succinilcolina durante a anestesia.

Interações farmacocinéticas

Na eliminação da galantamina estão envolvidas várias vias metabólicas e a excreção renal. Com base em estudos *in vitro*, CYP2D6 e CYP3A4 foram as principais enzimas envolvidas no metabolismo da galantamina. A inibição da secreção gástrica ácida não prejudica a absorção da galantamina.

Outros fármacos que afetam o metabolismo da galantamina

Fármacos que são inibidores potentes da CYP2D6 ou CYP3A4 podem aumentar a AUC da galantamina. Estudos farmacocinéticos de dose múltipla demonstraram que a AUC da galantamina aumentou 30% e 40% respectivamente durante a administração concomitante de cetoconazol e paroxetina. Quando administrada com eritromicina, outro inibidor da CYP3A4, a AUC da galantamina aumentou apenas 10%. A análise farmacocinética na população com doença de Alzheimer mostrou que a depuração da galantamina diminuiu cerca de 25-33% com a administração concomitante de amitriptilina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e quinidina, inibidores conhecidos da CYP2D6. Portanto, no início do tratamento com inibidores potentes da CYP2D6 ou da CYP3A4 os pacientes podem apresentar aumento da incidência de efeitos colaterais colinérgicos, principalmente náusea e vômito. Nestas circunstâncias, uma redução da dose de manutenção da galantamina pode ser considerada, com base na tolerabilidade do paciente.

A memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), na dose de 10 mg/dia por 2 dias seguidos de 10 mg duas vezes ao dia por 12 dias não apresenta efeito na farmacocinética da galantamina com 16 mg/dia no estado de equilíbrio.

Efeito da galantamina no metabolismo de outras drogas

Doses terapêuticas da galantamina (12 mg duas vezes por dia) não produzem efeitos sobre a cinética da digoxina e da varfarina. A galantamina não afeta o tempo aumentado da protrombina induzido pela varfarina.

Estudos *in vitro* indicaram que a inibição potencial da galantamina em relação às principais formas do citocromo P450 humano é muito baixa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Bromidrato de galantamina 8 mg apresenta-se na forma de uma cápsula gelatinosa dura, com tampa e corpo de cor branco opaco.

Bromidrato de galantamina 16 mg apresenta-se na forma de uma cápsula gelatinosa dura, com tampa e corpo de cor rosa claro opaco.

Bromidrato de galantamina 24 mg apresenta-se na forma de uma cápsula gelatinosa dura, com tampa e corpo de cor marrom claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Este medicamento deve ser administrado por via oral uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Deve-se garantir que quantidade adequada de líquidos seja ingerida durante o tratamento.

Posologia

Dose Inicial

A dose inicial recomendada é de 8 mg/dia.

Conversão de tratamento de liberação imediata para as cápsulas duras de liberação prolongada

Pacientes em tratamento com comprimidos podem passar para cápsulas duras de liberação prolongada tomando sua última dose de comprimidos à noite e começando o tratamento com cápsulas duras de liberação prolongada uma vez ao dia na manhã seguinte. Ao se fazer a conversão dos comprimidos duas vezes ao dia para cápsulas duras de liberação prolongada uma vez ao dia, a mesma dose diária total deve ser administrada.

Dose de manutenção

A dose de manutenção inicial é de 16 mg/dia (cápsulas de 16 mg uma vez ao dia) e os pacientes devem ser mantidos com 16 mg/dia durante pelo menos 4 semanas.

Um aumento para a dose máxima de manutenção recomendada de 24 mg/dia (cápsulas de 24 mg uma vez ao dia) deve ser considerado após avaliação apropriada, incluindo avaliação do benefício clínico e da tolerabilidade.

Não há efeito rebote após a interrupção abrupta do tratamento (ex.: preparo para uma cirurgia).

Crianças

O uso deste medicamento em crianças não é recomendado. Não existem dados disponíveis sobre o uso deste medicamento em pacientes pediátricos.

Insuficiência renal

As concentrações plasmáticas da galantamina podem estar aumentadas em pacientes com insuficiência renal moderada (deuração de creatinina = 52-104 mL/min) a grave (deuração de creatinina = 9-51 mL/min).

Para pacientes com deuração da creatinina ≥ 9 mL/min, não é necessário ajustar a dose.

O uso deste medicamento não é recomendado em pacientes com deuração da creatinina < 9 mL/min), pois não existem dados disponíveis nesta população de pacientes.

Insuficiência hepática

As concentrações plasmáticas da galantamina podem estar aumentadas em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Em pacientes com função hepática moderadamente comprometida (pontuação *Child-Pugh* 7 – 9), com base no modelo farmacocinético, o tratamento deve ser iniciado com cápsulas duras de liberação prolongada de 8 mg uma vez ao dia, de preferência pela manhã, durante pelo menos uma semana. Depois disso, os pacientes devem prosseguir com 8 mg ao dia durante pelo menos 4 semanas.

Nestes pacientes, as doses diárias totais não devem exceder 16 mg ao dia.

Em pacientes com insuficiência hepática grave (pontuação *Child-Pugh* > 9), o uso deste medicamento não é recomendado.

Tratamento concomitante

Nos pacientes tratados com inibidores potentes da CYP2D6 ou da CYP3A4, reduções da dose podem ser consideradas.

O perfil de liberação da formulação de galantamina de liberação controlada é caracterizado por uma taxa de liberação inicial de 27% por hora. Posteriormente há um declínio contínuo, atingindo uma taxa de 12% por hora na segunda hora e diminuindo em torno de 3% por hora a cada 2 horas para lentamente aproximar-se de um platô após 8 horas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de bromidrato de galantamina, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com bromidrato de galantamina não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos duplo-cegos - Reações adversas ao fármaco relatadas com frequência $\geq 1\%$

A segurança deste medicamento foi avaliada em 6502 indivíduos com demência do tipo Alzheimer leve ou moderadamente grave que participaram em 8 estudos clínicos duplo-cegos placebo controlados. A informação apresentada nesta seção é derivada de dados destes estudos. As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com este medicamento nestes estudos clínicos estão na Tabela 1.

| Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com bromidrato de galantamina em 8 estudos clínicos duplo-cegos controlados com placebo | | |
|---|------------------------------------|------------------|
| Sistemas/classes de órgãos | Bromidrato de galantamina (n=3956) | Placebo (n=2546) |
| Reação adversa | % | % |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | |
| Diminuição do apetite | 7,4 | 2,1 |
| Distúrbios psiquiátricos | | |
| Depressão | 3,6 | 2,3 |
| Distúrbios do sistema nervoso | | |
| Vertigem | 6,8 | 2,9 |
| Cefaleia | 7,1 | 5,5 |
| Tremor | 1,6 | 0,7 |
| Síncope | 1,4 | 0,6 |
| Letargia | 1,3 | 0,4 |
| Sonolência | 1,5 | 0,8 |
| Distúrbios cardíacos | | |
| Bradycardia | 1,0 | 0,3 |
| Distúrbios gastrintestinais | | |
| Náusea | 20,7 | 5,5 |
| Vômito | 10,5 | 2,3 |
| Diarreia | 7,4 | 4,9 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Dor abdominal | 2,0 | 0,6 |
| Dor no abdômen superior | 1,9 | 1,4 |
| Dispepsia | 1,5 | 1,0 |
| Desconforto abdominal | 2,1 | 0,7 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | |
| Espasmos musculares | 1,2 | 0,5 |
| Distúrbios gerais e condições no local da aplicação | | |
| Fadiga | 3,5 | 1,8 |
| Astenia | 2,0 | 1,5 |
| Indisposição | 1,1 | 0,5 |
| Investigações | | |
| Perda de peso | 4,7 | 1,5 |
| Lesões, intoxicações e complicações de procedimento | | |
| Queda | 3,9 | 3,0 |
| Laceração | 1,1 | 0,5 |

Em um estudo clínico randomizado duplo-cego e controlado com placebo, o perfil de segurança do tratamento uma vez ao dia de bromidrato de galantamina cápsulas duras de liberação prolongada, foi similar em frequência e natureza do que os observados com os comprimidos simples.

Náusea e vômito foram os eventos adversos mais frequentes e ocorreram principalmente durante o período de titulação da dose e permaneceram durante menos de uma semana na maioria dos casos e a maioria dos pacientes apresentaram apenas 1 episódio. A prescrição de antieméticos e ingestão adequada de líquidos podem ser úteis para estes casos.

Dados de estudos duplo-cegos e abertos - Reações Adversas relacionadas com frequência < 1%

Adicionalmente aos estudos duplo-cego, a segurança de deste medicamento foi avaliada em 1454 indivíduos com demência do tipo Alzheimer leve ou moderadamente grave que participaram em 5 estudos clínicos abertos.

Reações adversas adicionais não relatadas na Tabela 1 que ocorreram em < 1% dos indivíduos (n=5410) tratados com este medicamento em 8 estudos duplo-cegos e 5 estudos abertos estão listadas na Tabela 2.

| Tabela 2. Reações adversas relacionadas por < 1% dos indivíduos tratados com bromidrato de galantamina nos estudos clínicos duplo-cegos ou abertos | |
|--|---|
| Sistemas/classes de órgãos Reação adversa | Bromidrato de galantamina (n = 5410) % |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | |
| Desidratação | 0,96 |
| Distúrbios do sistema nervoso | |
| Disgeusia | 0,31 |
| Hipersônia | 0,55 |
| Parestesia | 0,33 |
| Distúrbios oftalmológicos | |
| Visão embaçada | 0,31 |
| Distúrbios cardíacos | |
| Bloqueio átrioventricular de primeiro grau | 0,30 |
| Palpitação | 0,41 |
| Bradicardia sinusal | 0,55 |
| Extrassístoles supraventriculares | 0,46 |
| Distúrbios vasculares | |
| Rubor | 0,24 |
| Hipotensão | 0,52 |
| Distúrbios gastrintestinais | |
| Ânsia de vômito | 0,22 |
| Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos | |
| Hiperidrose | 0,85 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | |

| | |
|-------------------|------|
| Fraqueza muscular | 0,61 |
|-------------------|------|

Dados pós-comercialização

Em adição as reações adversas relatadas durante os estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados)

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade;

Distúrbios psiquiátricos: alucinação, alucinação visual, alucinação auditiva;

Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, distúrbios extrapiramidais;

Distúrbios auditivos e do labirinto: tinido;

Distúrbios cardíacos: bloqueio atrioventricular total;

Distúrbios vasculares: hipertensão;

Distúrbios hepatobiliares: hepatite;

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, eritema multiforme.

Investigações: aumento das enzimas hepáticas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sinais e os sintomas esperados para a superdose significativa da galantamina são semelhantes aos sinais e sintomas da superdose de outros colinomiméticos. Estes efeitos geralmente envolvem o sistema nervoso central, o sistema nervoso parassimpático e a junção neuromuscular. Além da fraqueza muscular ou das fasciculações musculares, podem ocorrer alguns ou todos os sinais de crise colinérgica: náusea grave, vômito, cólicas gastrintestinais, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e fecal, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular junto com hipersecreções traqueais e broncoespasmo podem levar a um comprometimento vital das vias aéreas.

Durante o período de pós-comercialização foram relatados casos de *Torsade de Pointes* prolongamento do intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular e breve perda de consciência associada à ingestão acidental de galantamina. Em um dos casos foi relatada a ingestão de 8 comprimidos de 4 mg (total de 32 mg) em um único dia.

Dois casos adicionais de ingestão acidental de 32 mg (náusea, vômito, boca seca; náusea, vômito e dor torácica subesternal) e um de 40 mg (vômito), resultaram em hospitalização breve para observação com recuperação completa. Um paciente, com história de alucinações nos dois anos anteriores, para o qual foi prescrita dose de 24 mg/dia, recebeu erroneamente 24 mg duas vezes ao dia por 34 dias e desenvolveu alucinações que exigiram hospitalização. Outro paciente, para o qual foram prescritos 16 mg/dia de solução oral, ingeriu inadvertidamente 160 mg (40 mL), apresentou sudorese, vômito, bradicardia e quase síncope uma hora mais tarde e foi hospitalizado. Os sintomas desapareceram em 24 horas.

Tratamento

Como em qualquer caso de superdose, devem ser utilizadas medidas gerais de suporte. Nos casos graves, anticolinérgicos como a atropina podem ser utilizados como antídoto geral para os colinomiméticos. Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 a 1,0 mg via intravenosa, sendo as doses subsequentes baseadas na resposta clínica.

Como estratégias para a conduta na superdose estão continuamente em desenvolvimento, é aconselhável contatar um centro de controle toxicológico para determinar as últimas recomendações para a conduta de uma superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0328

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|---------|-------------------|-------------------------------|------------------|--|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| - | - | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | - | - | - | - | | VP/VPS | 8 mg em embalagem com 7, 30, 280, 300 ou 500 cápsulas. 16 mg em embalagem com 30, 60, 280, 300 ou 500 cápsulas. 24 mg em embalagem com 30, 60, 280, 300 ou 500 cápsulas. |