

**BULA (0511)****Reminyl® ER****Cápsulas de liberação prolongada**

bromidrato de galantamina

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Cápsulas de liberação prolongada de 8 mg: embalagem com 7 cápsulas

Cápsulas de liberação prolongada de 16 mg: embalagem com 28 cápsulas

Cápsulas de liberação prolongada de 24 mg: embalagem com 28 cápsulas

**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Reminyl® ER 8 mg:** Cada cápsula de liberação prolongada contém:

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

\* Equivalente a 8 mg de galantamina

Excipiente: dietil ftalato, dióxido de titânio, esferas de açúcar (sucrose e amido) etilcelulose, gelatina, hipromelose e polietilenoglicol.

**Reminyl® ER 16 mg:** Cada cápsula de liberação prolongada contém:

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

\* Equivalente a 16 mg de galantamina

Excipiente: dietil ftalato, dióxido de titânio, esferas de açúcar (sucrose e amido) etilcelulose, gelatina, hipromelose, óxido vermelho de ferro e polietilenoglicol.

**Reminyl® ER 24 mg:** Cada cápsula de liberação prolongada contém:

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

\* Equivalente a 24 mg de galantamina

Excipiente: dietil ftalato, dióxido de titânio, esferas de açúcar (sucrose e amido) etilcelulose, gelatina, hipromelose, óxido amarelo de ferro, óxido vermelho de ferro e polietilenoglicol.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Ação esperada do medicamento**

**Reminyl® ER** é usado para tratar a demência do tipo Alzheimer de intensidade leve a moderada com ou sem doença vascular cerebral relevante. Os sintomas desta doença que altera o funcionamento do cérebro incluem perda progressiva da memória, confusão crescente e problemas de comportamento, o que torna cada vez mais difícil realizar as atividades diárias.

**CONFIDENCIAL**

**Cuidados de armazenamento**

**Reminyl® ER** cápsulas de liberação prolongada deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C).

**Prazo de validade**

Verifique na embalagem externa se o medicamento obedece o prazo de validade. Não tome o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser perigoso para sua saúde.

**Gravidez e lactação**

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Em estudos de laboratório não foram encontradas evidências que a galantamina possa prejudicar a mulher grávida ou o seu bebê. Entretanto, em caso de gravidez ou de possível gravidez, pergunte ao seu médico se é recomendado utilizar o **Reminyl® ER**.

Não se sabe se a galantamina passa para o leite materno. Portanto, mulheres recebendo **Reminyl® ER** não devem amamentar.

**Cuidados de administração**

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. **Reminyl® ER** cápsulas de liberação prolongada deve ser administrado uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Se a tomada de uma dose de **Reminyl® ER** for esquecida, o tratamento deve ser continuado normalmente na próxima tomada programada; se várias tomadas forem esquecidas, consulte o médico.

**Interrupção do tratamento**

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Os sintomas da demência do tipo Alzheimer diminuem gradativamente depois de algumas semanas de tratamento.

**Reações Adversas**

**Como todo medicamento, Reminyl® ER** pode causar reações adversas, no entanto nem todos os indivíduos apresentam reações adversas.

Os eventos adversos mais freqüentemente relatados (ocorreram em mais que 1 em cada 10 pessoas que tomaram **Reminyl® ER**) foram náusea e vômito.

Eventos adversos mais comuns (ocorreram em menos que 1 em cada 10 pessoas que tomaram **Reminyl® ER**) foram:

**CONFIDENCIAL**

- diminuição do apetite, perda do apetite;
- sentimento de tristeza (depressão), enxergar, sentir ou ouvir coisas não reais;
- tontura, dor de cabeça, tremor, desmaio, cansaço anormal, sonolência;
- batimentos cardíacos lentos;
- aumento da pressão sanguínea;
- diarréia, dor adnominal, dor no abdômen superior, indigestão, desconforto gástrico;
- aumento da sudorese;
- espasmos musculares;
- cansaço, sentimento de desconforto geral, sentimento de fraqueza;
- perda de peso;
- desmaio.

**Eventos adversos incomuns (ocorrem em menos de 1 em cada 100 pessoas que tomaram Reminyl® ER) são:**

- perda excessiva de água do corpo;
  - alteração na sensação do paladar, sonolência excessiva, formigamento, dormência ou fragilidade da pele;
  - visão embaçada;
  - barulho de sino nos ouvidos;
  - distúrbio no mecanismo de condução dos impulsos cardíacos, sensação anormal dos batimentos cardíacos (palpitação);
  - vermelhidão da face, diminuição da pressão sanguínea;
  - vontade de vomitar;
  - fraqueza muscular;
  - aumento das enzimas hepáticas sanguíneas nos testes laboratoriais;
  - reação alérgica
- **Evento adverso raro (ocorrem em menos de 1 em cada 1000 pessoas que tomaram Reminyl® ER) são:**
- Inflamação do fígado (hepatite)

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outros medicamentos**

**Reminyl® ER** não deve ser tomado ao mesmo tempo com outros medicamentos que atuam através de mecanismos semelhantes no corpo. Se precisar utilizar medicamentos para

**CONFIDENCIAL**

diarréia, Doença de Parkinson ou broncodilatadores, consulte seu médico para verificar se estes medicamentos não são afetados por **Reminyl® ER**.

O médico também deve ser informado se você tomar certos medicamentos para problemas do coração ou para pressão alta (digoxina ou os medicamentos chamados de betabloqueadores).

Se certos medicamentos forem utilizados ao mesmo tempo, pode ser necessário usar uma dose menor de **Reminyl® ER**. Exemplos: certos antidepressivos (paroxetina, fluoxetina, amitriptilina ou fluvoxamina), quinidina (usada para transtornos do batimento cardíaco) ou o antifúngico cetoconazol.

### **Contra-Indicação**

Não utilize **Reminyl® ER** se você apresenta alergia a galantamina ou a qualquer um dos outros componentes do medicamento e na presença de doença grave do fígado ou do rim.

### **Precauções**

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

**Reminyl® ER**, assim como outros medicamentos semelhantes, pode afetar outros problemas médicos como:

- alguns distúrbios cardíacos;
- úlcera de estômago ou história de úlcera;
- dor abdominal aguda;
- alguns distúrbios do sistema nervoso central (como epilepsia);
- doenças respiratórias que afetam a respiração (como asma);
- cirurgia recente do intestino ou bexiga ou dificuldade para urinar.

Seu médico deve ser informado se você apresentar algumas destas condições, se você estiver tomando medicações para estes problemas ou se você estiver tomando ácido acetilsalicílico ou fármacos semelhantes ao ácido acetilsalicílico. O tratamento pode necessitar de acompanhamento mais rigoroso bem como de adaptação da dose. Se você precisar de uma cirurgia com anestésicos gerais, informe o seu médico sobre o uso do **Reminyl® ER**.

Uma vez que a doença de Alzheimer geralmente causa perda de peso e isto ocorre também durante o tratamento com **Reminyl® ER**, o médico irá checar seu peso regularmente.

Sempre informe seu médico sobre qualquer problema de fígado ou rim. Dependendo da gravidade do problema, ele decidirá se o tratamento com **Reminyl® ER** é apropriado ou se a dose precisa ser ajustada.

**CONFIDENCIAL**

**Crianças:** Reminyl® ER não é recomendado para crianças.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Reminyl® ER, assim como a doença em si, pode interferir com a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Portanto, estas atividades devem ser discutidas com seu médico.

### **Advertência**

Atenção: Reminyl® ER cápsula de liberação prolongada contém açúcar (sucrose e amido), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

### **Superdose**

Se uma quantidade muito grande de Reminyl® ER for ingerida, um ou mais dos seguintes sintomas podem ocorrer: náusea grave, vômito, fraqueza muscular, cólicas abdominais, incontinência urinária e fecal, lacrimejamento, sudorese, batimento cardíaco rápido, alteração grave do ritmo do coração, batimento cardíaco lento, pressão arterial baixa, dificuldade para respirar, desmaio, convulsões ou colapso. Neste caso, procure o médico.

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### **Farmacodinâmica**

A galantamina, um alcalóide 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.

### **Estudos clínicos**

As doses de Reminyl® ER 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

**CONFIDENCIAL**

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 escores da ADAS-cog significativamente melhores comparado aos seus escores 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 (ADL) da ADCS (“Alzheimer’s Disease Cooperative Study”), avaliações realizadas pelo cuidador. A galantamina, nas doses de 16 mg e 24 mg ao dia, manteve o escore da NPI ao longo do período de observação, ao passo que o escore dos pacientes que receberam placebo apresentou deterioração clara como resultado da emergência de transtornos do comportamento.

**CONFIDENCIAL**

Figura 1: Mudança média ( $\pm$  DP) em relação ao valor basal no escore da ADAS-Cog/11 com o passar do tempo (dados observados) (dados agrupados dos estudos GAL-USA 1 e GAL-INT-1).

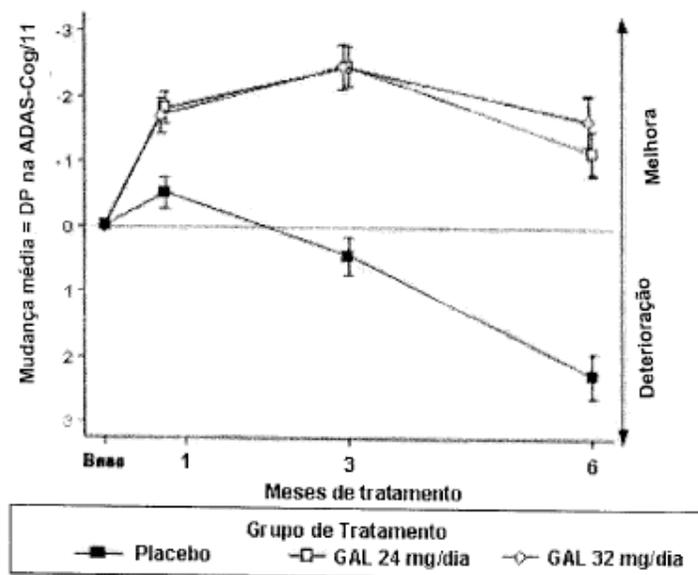
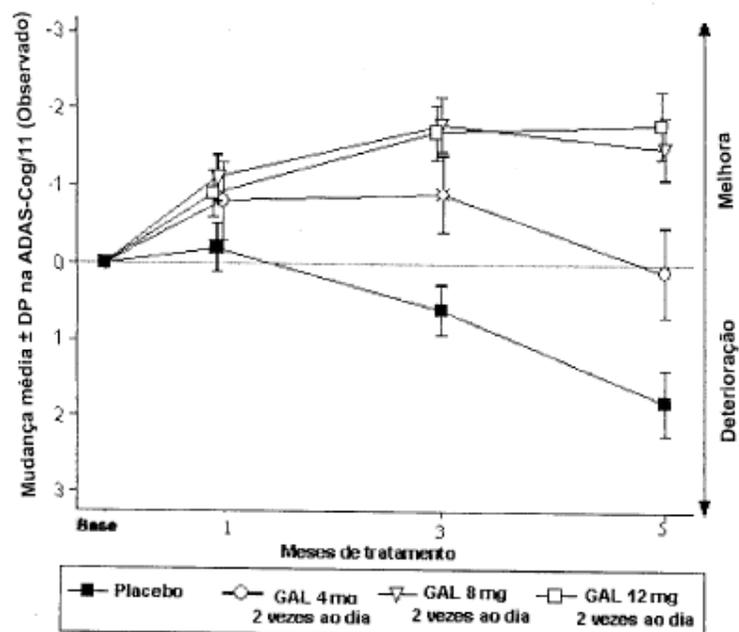


Figura 2: Mudança média ( $\pm$  DP) em relação ao valor basal no escore da ADAS-Cog/11 com o passar do tempo (todos os pacientes) (estudo GAL-USA-10)



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.

**CONFIDENCIAL**

Em um estudo adicional duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em pacientes com demência vascular e doença de Alzheimer com componente vascular cerebral (“demência mista”), um efeito benéfico similar do tratamento foi observado. O diagnóstico dos pacientes incluídos neste estudo foi baseado nos critérios do NINDS-AIREN para demência vascular e os pacientes com “demência mista” foram diagnosticados de acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA com evidência radiológica satisfazendo os critérios do NINDS-AIREN para demência vascular (evidência à tomografia e ressonância magnética de múltiplos infartos em grandes vasos ou infartos únicos em áreas estratégicas, infartos múltiplos nos gânglios da base e infartos lacunares profundos da substância branca e/ou comprometimento extenso da substância branca por doença vascular periférica). Todos os pacientes tinham escores do “Mini-Exame do Estado Mental”  $\geq 10$  e  $\leq 25$ .

Neste estudo de 26 semanas, 592 pacientes foram randomizados para receber 24 mg de **Reminyl® ER** ao dia ou placebo. Aos 6 meses de tratamento, a diferença média da mudança dos escores da ADAS-cog e CIBIC-plus foi de 2,7 unidades e 0,36 unidades respectivamente para os pacientes tratados com **Reminyl® ER** em comparação aos tratados com placebo. O tratamento com **Reminyl® ER** foi estatisticamente superior ao placebo em ambas as medidas.

Adicionalmente, nos pacientes que receberam **Reminyl® ER** houve melhora significativa em atividades de vida diária e no comportamento. Aos 6 meses, houve redução (deterioração) no escore total médio da DAD em relação à linha de base no grupo placebo, em comparação a uma discreta melhora no grupo galantamina. Os resultados do NPI indicam que a mudança média em relação à linha de base diminuiu (melhorou) no grupo galantamina, enquanto que ela aumentou ou permaneceu inalterada no grupo placebo. O tratamento com **Reminyl® ER** foi estatisticamente superior ao placebo em ambas as medidas.

No subgrupo de demência vascular, **Reminyl® ER** mostrou vantagem numérica consistente em relação ao placebo para as quatro variáveis de eficácia, mas não atingiu significância estatística, embora o valor de p para a ADAS-cog/11 tenha alcançado significância estatística ( $p=0,06$ ).

A eficácia de **Reminyl® ER** cápsula de liberação prolongada 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 “endpoints” (ADAS-cog/11 e CIBIC-plus) aos 6 meses simultaneamente, **Reminyl® ER** cápsula de liberação prolongada mostrou melhora estatisticamente significativa na ADAS-cog/11 em comparação com placebo. Uma tendência

**CONFIDENCIAL**

numérica a favor de **Reminyl® ER** cápsula de liberação prolongada foi observada para o escore da CIBIC-plus; no entanto, a diferença não atingiu nível de significância estatística. Além disso, **Reminyl® ER** cápsula de liberação prolongada 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 **Reminyl® ER** cápsula de liberação prolongada e **Reminyl®** comprimido, que serviu como controle ativo nesse estudo.

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 (AD+CVD) 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 AD+CVD de pacientes, o tratamento com galantamina resultou em melhora estatisticamente significativa 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) no escore 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, escore total DAD e escore total NPI também demonstraram que escores significativamente melhores estão associados com a galantamina versus placebo. No subgrupo VaD, os escores 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

**CONFIDENCIAL**

pacientes tratados com galantamina em comparação com placebo. Embora tenha sido observado benefício cognitivo significativo, neste estudo não houve benefício significativo no funcionamento.

### ***Transtorno Cognitivo Leve (TCL)***

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

Quando os dados recuperados da grande proporção dos pacientes em ambos os grupos de tratamento que interromperam antes da conclusão do período duplo-cego (GAL-COG-3002) foram incluídos, um total de 102 mortes foram identificados, 56 no grupo da galantamina e 46 no grupo do placebo (risco relativo [95% IC] = 1,24 [ 0,84;1,83 ]; p = 0,274). 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 **Reminyl® ER** (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).

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. 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 a droga no estudo duplo-cego (risco relativo [95% IC] = 1,54 (0,78; 3,04); p = 0,218).

As mortes foram devido às várias causas que podem ocorrer em uma população idosa. Aproximadamente a metade das mortes no grupo placebo e no grupo ativo de tratamento foi devido às causas vasculares. Não houve evidência de um risco aumentado de morte em pacientes tratados com **Reminyl® ER** durante o período. Este padrão foi observado consistentemente em todas as análises dos dados.

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 grupo placebo do que no grupo de **Reminyl® ER**. Não há nenhuma evidência para o aumento de mortalidade devido a **Reminyl® ER** na Doença de Alzheimer.

**CONFIDENCIAL**

### Farmacocinética

A galantamina é um fármaco de baixa depuração (depuração plasmática de aproximadamente 300 mL/min), com um volume de distribuição moderado ( $V_{d_{SS}}$  médio de 175 L). A eliminação da galantamina é bi-exponencial, com uma meia-vida terminal em torno de 7 – 8 horas.

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

Depois de várias doses orais de 12 mg de galantamina, duas vezes por dia, 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.

Sete dias depois de 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.

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.

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.

**CONFIDENCIAL**

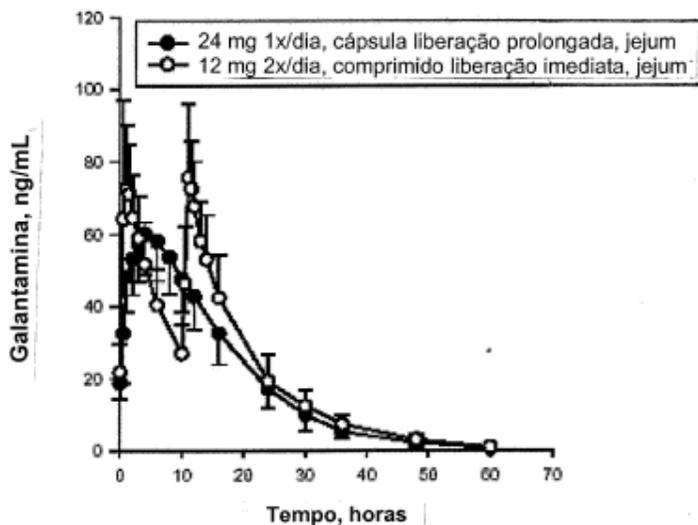
A farmacocinética da galantamina em pacientes com insuficiência hepática leve (score CHILD de 5-6) foi comparável com a de indivíduos saudáveis. Nos pacientes com insuficiência hepática moderada (score CHILD de 7-9), a AUC e a meia-vida da galantamina foram aumentadas em cerca de 30% (veja "Posologia").

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 ( $Cl_{CR} = 52-104$  mL/min) ou de 67% em pacientes com insuficiência renal grave ( $Cl_{CR} = 9-51$  mL/min) comparado com indivíduos saudáveis pareados para idade e peso ( $Cl_{CR} \geq 121$  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  $Cl_{CR}$  seja de pelo menos 9 mL/min (veja "Posologia"), uma vez que a depuração da galantamina é menor na população com Alzheimer.

*Ligação às proteínas plasmáticas:* 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 sangüíneas (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.

No estudo de biodisponibilidade no estado de equilíbrio, **Reminyl® ER** cápsulas 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 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 de liberação prolongada. Em estudo de proporcionalidade de doses, **Reminyl® ER** cápsula de liberação prolongada em idosos saudáveis e indivíduos 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



## INDICAÇÃO

**Reminyl® ER** 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.

## CONTRA-INDICAÇÕES

**Reminyl® ER** não deve ser administrado aos pacientes que apresentam hipersensibilidade ao bromidrato de galantamina ou a qualquer um dos componentes do produto.

## PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

**Atenção: Reminyl® ER cápsula de liberação prolongada contém açúcar (sucrose e amido), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

**Reminyl® ER** é indicado no tratamento da demência do tipo Alzheimer de intensidade leve a moderada. O benefício de **Reminyl® ER** aos pacientes com outros tipos de demência ou outros tipos de comprometimento de memória não foi demonstrado.

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.

Como para outros colinomiméticos, **Reminyl® ER** deve ser administrado com cautela nas seguintes condições:

**CONFIDENCIAL**

*Condições cardiovasculares:* devido a sua ação farmacológica, os colinomiméticos podem apresentar efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca (ex. bradicardia). 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 de **Reminyl® ER** foi associado a síncope e, raramente, a 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 antiinflamatórios não esteroidais, devem ter os sintomas monitorados. Entretanto, os estudos clínicos com **Reminyl® ER** não mostraram aumento, em relação ao placebo, na incidência de doença péptica ulcerativa ou de sangramento gastrointestinal. O uso de **Reminyl® ER** não é recomendado nos pacientes com obstrução gastrointestinal ou em recuperação de cirurgia gastrointestinal.

*Condições neurológicas:* Embora acredite-se que os colinomiméticos apresentam um certo potencial de causar crises epiléticas, a atividade epilética também pode ser uma manifestação da Doença de Alzheimer.

*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 de **Reminyl® ER** não é recomendado nos pacientes com obstrução urinária ou em recuperação de cirurgia da bexiga.

*Segurança em pacientes com Transtorno Cognitivo Leve (TCL)*

**Reminyl® ER** 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 **Reminyl® ER** durante esse período. Mais pacientes do grupo placebo do que do grupo da galantamina

**CONFIDENCIAL**

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 **Reminyl® ER**.

### **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.

Não há nenhum estudo sobre o uso do **Reminyl® ER** em gestantes. **Reminyl® ER** só deve ser utilizado durante a gestação se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

### **Lactação**

Não foi estabelecido se o **Reminyl® ER** é excretado no leite humano e não existem estudos em mulheres amamentando. Portanto, as mulheres recebendo **Reminyl® ER** não devem amamentar.

### **Efeitos sobre a capacidade 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 disso, tal como outros colinomiméticos, **Reminyl® ER** pode causar tontura e sonolência que poderiam afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas, especialmente durante as primeiras semanas depois do início do tratamento.

## **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).

**CONFIDENCIAL**

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 e 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 e 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.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### **Dados de estudos clínicos**

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

**CONFIDENCIAL**

A segurança de Reminy® ER foi avaliada em 4457 indivíduos com demência do tipo Alzheimer suave ou moderadamente severa que participaram em 7 estudos clínicos duplo-cegos placebo controlados. A informação apresentada nesta seção é derivada de dados destes estudos.

Reações adversas ao medicamento (RAMs) relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes tratados com Reminy® ER nestes estudos clínicos estão na Tabela 1.

<b>Tabela 1.</b> Reações adversas ao medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com Reminy® ER em 7 estudos clínicos duplo-cegos placebo controlados		
<b>Sistemas/Classes de órgãos</b> Reação Adversa	<b>REMINYL® ER</b> (n=2932) %	<b>Placebo</b> (n=1525) %
<b>Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição</b>		
Diminuição do apetite	5.2	1.4
Anorexia	3.8	1.0
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>		
Depressão	4.2	2.9
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>		
Tontura	8.9	4.6
Dor de cabeça	7.6	5.4
Tremor	2.0	0.8
Síncope	1.8	0.7
Letargia	1.7	0.7
Sonolência	1.7	0.8
<b>Distúrbios Cardíacos</b>		
Bradicardia	1.2	0.3
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>		
Náusea	25.0	7.6
Vômito	12.8	3.1
Diarréia	9.0	6.3
Dor abdominal	2.4	0.9
Dor no abdômen superior	2.0	1.4
Dispesia	1.8	1.3
Desconforto gástrico	1.6	0.6
Desconforto abdominal	1.0	0.4
<b>Distúrbios da pele e Tecido subcutâneo</b>		
Hiperhidrose	1.2	0.7
<b>Distúrbios Musculoesquelético e do Tecido Conectivo</b>		
Espasmos musculares	1.5	0.8
<b>Distúrbios Gerais e Condições no local da aplicação</b>		
Fadiga	4.0	2.2
Astenia	2.3	1.7
Indisposição	1.4	0.7
<b>Investigações</b>		
Perda de peso	5.1	1.4

Em um estudo clínico randomizado duplo-cego e placebo controlado, o perfil de segurança do tratamento uma vez ao dia de Reminyl® ER, cápsulas 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

**CONFIDENCIAL**

maioria dos casos e a maioria dos pacientes apresentaram apenas 1 episódio. A prescrição de anti-eméticos e ingestão adequada de fluídos pode ser útil para estes casos.

Dados de estudos abertos- Reações Adversas ao Medicamento relatadas com frequência  $\geq 1\%$ .

A segurança de Reminyl® foi avaliada em 1454 indivíduos com demência do tipo Alzheimer leve ou moderadamente severa que participaram em 5 estudos clínicos abertos. A informação apresentada nesta seção é proveniente de dados destes estudos.

Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) relatadas por  $\geq 1\%$  dos indivíduos tratados com Reminyl® nestes estudos clínicos e não mencionadas na Tabela 1, incluído desmaios, que ocorreu com taxa de 6,5% nos estudos clínicos abertos.

Dados de estudos duplo-cegos e abertos- Reações Adversas ao Medicamentos relatadas com frequência  $< 1\%$ .

RAMs adicionais que ocorreram em  $< 1\%$  dos indivíduos tratados com Reminyl® em estudos duplo-cegos e abertos estão listadas na Tabela 2.

<b>Tabela 2.</b> Reações Adversas ao Medicamento relatadas por $< 1\%$ dos indivíduos tratados com Reminyl® ER nos estudos clínicos duplo-cegos ou abertos
<b>Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição</b>
Desidratação
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>
Disgeusia, hipernosmia, parestesia
<b>Distúrbios oftalmológicos</b>
Visão embaçada
<b>Distúrbios Cardíacos</b>
Bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau, palpitação, bradicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares
<b>Distúrbios Vasculares</b>
Rubor, hipotensão
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>
Ânsia de vômito
<b>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo</b>
Fraqueza muscular

Na Tabela 3 as RAMS estão apresentadas por frequência da categoria baseada na incidência em estudos clínicos.

<b>Tabela 3.</b> Reações Adversas ao Medicamento identificadas durante o período de pós-comercialização de Reminyl® por frequência da categoria estimada a partir de estudos clínicos
<p><b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b> <i>Incomum</i> – Hipersensibilidade</p>
<p><b>Distúrbios psiquiátricos</b> Comum – alucinação <i>Incomum</i> – alucinação visual, alucinação auditiva</p>
<p><b>Distúrbios do ouvido e do Labirinto</b> <i>Incomum- tinido</i>– Tinnitus</p>
<p><b>Distúrbios Vasculares</b> <i>Comum</i> - hipertensão</p>
<p><b>Distúrbios hepatobiliares</b> <i>Raro</i> - hepatite</p>
<p><b>Investigações</b> <i>Incomum</i> – aumento das enzimas hepáticas</p>

### Posologia

**Reminyl® ER** cápsulas de liberação prolongada deve ser administrado uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Deve-se garantir que quantidade adequada de líquidos seja ingerida durante o tratamento.

#### **Dose Inicial**

A dose inicial recomendada é de 8 mg/dia.

Pacientes em tratamento com **Reminyl®** comprimidos podem passar para **Reminyl® ER** cápsulas de liberação prolongada tomando sua última dose de **Reminyl® ER** comprimidos à noite e começando o tratamento com **Reminyl® ER** cápsulas de liberação prolongada uma vez ao dia na manhã seguinte. Ao se fazer a conversão dos comprimidos duas vezes ao dia para **Reminyl® ER** cápsulas 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 de **Reminyl® ER** em crianças não é recomendado. Não existem dados disponíveis sobre o uso do **Reminyl® ER** em pacientes pediátricos.

**Insuficiência hepática e renal**

Os níveis plasmáticos da galantamina podem estar aumentados em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave. Em pacientes com função hepática moderadamente comprometida, com base no modelo farmacocinético, o tratamento deve ser iniciado com **Reminyl® ER** cápsulas 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, o uso de **Reminyl® ER** não é recomendado. Para pacientes com depuração da creatinina maior que 9 mL/min, não é necessário ajustar a dose.

Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 9 mL/min), o uso de **Reminyl® ER** não é recomendado pois não existem dados disponíveis nesta população de pacientes.

**Tratamento concomitante**

Nos pacientes tratados com inibidores potentes da CYP2D6 ou da CYP3A4, reduções da dose podem ser consideradas (vide “Interações Medicamentosas”).

**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

**CONFIDENCIAL**

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, 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 I.V., sendo as doses subseqüentes baseadas na resposta clínica.

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

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

MS - 1.1236.3352

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF - SP nº 12.304

Nº Lote, Data de fabricação e Validade: Vide Cartucho

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

State Road 933 km 0,1, Mamey Road

Gurabo, Porto Rico - EUA

Importado e Embalado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos, SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

© Marca Registrada

Indústria Brasileira

SAC 0800.7011851

[www.janssen-cilag.com.br](http://www.janssen-cilag.com.br)

**CONFIDENCIAL**

Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. No United States patent rights are granted.

CONFIDENCIAL