POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Galantamin Pfizer 4 mg filmsko obložene tablete
Galantamin Pfizer 8 mg filmsko obložene tablete
Galantamin Pfizer 12 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 4 mg tableta vsebuje 4 mg galantamina (v obliki galantaminijevega bromida).
Ena 8 mg tableta vsebuje 8 mg galantamina (v obliki galantaminijevega bromida).
Ena 12 mg tableta vsebuje 12 mg galantamina (v obliki galantaminijevega bromida).

Pomožne snovi:
12 mg: Ena tableta vsebuje 0,279 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

4 mg: umazano bele, bikonveksne, okrogle tablete z vtisnjeno oznako “J” na eni strani in “49” na drugi strani

8 mg: rožnate, bikonveksne, okrogle tablete z vtisnjeno oznako “J” na eni strani in “50” na drugi strani

12 mg: oranžno-rjave, bikonveksne, okrogle tablete z vtisnjeno oznako “J” na eni strani in “51” na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Galantamin Pfizer je indicirano za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli/starejši bolniki

Dajanje zdravila

Tablete zdravila Galantamin Pfizer je treba jemati dvakrat na dan, najbolje z jutranjim in večernim obrokom hrane. Med zdravljenjem je treba poskrbeti za zadosten vnos tekočine (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja

Diagnoza verjetne Alzheimerjeve demence mora biti ustrezno potrjena, skladno z veljavnimi kliničnimi smernicami (glejte poglavje 4.4).

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 8 mg/dan (4 mg dvakrat na dan) v obdobju štirih tednov.

Vzdrževalni odmerek

- Redno, predvsem v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja, je treba preverjati bolnikovo prenašanje zdravljenja in odmerjanje galantamina. Pozneje je treba klinično koristnost uporabe galantamina in to, kako bolniki zdravilo prenašajo, redno preverjati skladno z veljavnimi kliničnimi smernicami. Z vzdrževalnim zdravljenjem lahko nadaljujemo, dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik zdravljenje z galantaminom dobro prenaša. Ko dokazov o zdravilnem učinku ni več, ali v primeru da bolnik zdravljenja ne prenaša, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

- Začetni vzdrževalni odmerek je 16 mg/dan (8 mg dvakrat na dan), bolnikom pa je treba odmerek 16 mg/dan dajati najmanj 4 tedne.

- Povečanje vzdrževalnega odmerka na 24 mg/dan (12 mg dvakrat na dan) pride v poštev le po ustreznem preverjanju, ki vključuje oceno kliničnega izboljšanja in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku.

- Pri bolnikih, pri katerih ne pride do povečanega odziva, ali pri bolnikih, ki odmerka 24 mg/dan ne prenašajo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na 16 mg/dan.

- Po nagli prekinitvi zdravljenja (npr. pri pripravi na kirurški poseg) ne pride do povratnega učinka.

Otroci

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba galantamina pri otrocih ni priporočljiva.

Okvara jeter in ledvic

Pri zmerni do hudi okvari jeter ali ledvic so lahko plazemske koncentracije galantamina večje. Pri bolnikih z zmerno hudo okvaro jeter je na osnovi farmakokinetičnega modeliranja priporočljivo odmerjanje začeti s 4 mg zdravila enkrat na dan, po možnosti zjutraj, vsaj 1 teden. Po tem morajo bolniki zdravljenje nadaljevati s 4 mg dvakrat na dan, najmanj 4 tedne. Pri teh bolnikih dnevni odmerki ne smejo preseči 8 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pughovi lestvici več kot 9) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerkov ni treba prilagajati.
Pri bolnikih z očistkom kreatinina, ki presega 9 ml/min, odmerkov ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 9 ml/min) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6 ali CYP3A4 je treba razmisliti o zmanjšanju odmerkov (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Ker ni na voljo nobenih podatkov o uporabi galantamina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pughovi lestvici več kot 9) in pri bolnikih hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 9 ml/min), je uporaba galantamina pri teh skupinah bolnikov kontrainidicirana. Pri bolnikih, pri

katerih je hkrati prisotna tako hujša okvara ledvic kot hujša okvara jeter, je uporaba galantamina kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Galantamin Pfizer je indicirano pri bolnikih z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. Koristnost uporabe galantamina pri bolnikih z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami okvar spomina ni dokazana. V dveh 2 leti trajajočih kliničnih študijah pri bolnikih z blago kognitivno motnjo (blage oblike okvar spomina, ki ne izpolnjujejo meril za Alzheimerjevo demenco) zdravljenje z galantaminom ni upočasnilo upadanja kognitivnih sposobnosti ali zmanjšalo klinični prehod v demenco. Stopnja umrljivosti v skupini, ki je prejemala galantamin, je bila pomembno večja kot v skupini, ki je prejemala placebo; 14/1.026 (1,4 %) bolnikov, ki so prejemali galantamin, in 3/1.022 (0,3 %) bolnikov, ki so prejemali placebo. Vzroki smrti so bili različni. Pri bolnikih, ki so prejemali galantamin, je bila približno polovica smrtnih primerov posledica različnih z žilami povezanih vzrokov (miokardni infarkt, kap in nenadna smrt). Pomen teh ugotovitev za zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo demenco ni znan. Pri Alzheimerjevi demenci so bile opravljene s placebom nadzorovane študije, ki so trajale le 6 mesecev. V teh preskušanjih niso opazili povečane umrljivosti v skupinah, ki so prejemale galantamin.

Diagnozo Alzheimerjeve demence mora postaviti izkušen zdravnik v skladu z veljavnimi smernicami. Zdravljenje z galantaminom mora potekati pod zdravniškim nadzorom in se lahko začne samo, če ima bolnik na voljo negovalca, ki bo redno nadziral bolnikovo jemanje zdravila.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo izgubljajo telesno maso. Zdravljenje z zaviralci holinesteraze, vključno z galantaminom, je bilo povezano z izgubljanjem telesne mase pri teh bolnikih. Med zdravljenjem je treba nadzorovati bolnikovo telesno maso.

Kot velja tudi za druge holinomimetike, je treba galantamin dajati previdno v naslednjih situacijah:

Bolezni srca in ožilja
Zaradi svojega farmakološkega delovanja imajo lahko holinomimetiki vagotonične učinke na srčno frekvenco (npr. bradikardija). Možnost takega delovanja je lahko še zlasti pomembna pri bolnikih s 'sindromom bolezni sinusnega vozla' ali z drugimi supraventrikularnimi prevodnimi motnjami, ali pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki pomembno zmanjšajo srčno frekvenco, kot so digoksin in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ali pri bolnikih z motnjami v ravnotežju elektrolitov (npr. hiperkaliemija, hipokaliemija).

Zato je potrebna previdnost, kadar se galantamin daje bolnikom s srčnožilnimi boleznimi, npr. v obdobju neposredno po miokardnem infarktu, pri atrijski fibrilaciji, ki se je na novo pojavila, pri srčnem bloku druge ali višje stopnje, pri nestabilni angini pektoris ali pri kongestivnem srčnem popuščanju (predvsem skupini III - IV po NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji).
V analizi s placebom nadzorovanih preskušanj pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, so opazili povečano pogostnost pojavljanja določenih neželenih učinkov na srcu in ožilju (glejte poglavje 4.8).

Bolezni prebavil
Bolnike, pri katerih je prisotno večje tveganje za nastanek peptičnih razjed, npr. bolnike z ulkusno boleznijo v anamnezi, ali bolnike, ki so nagnjeni k tem boleznim, vključno s tistimi, ki sočasno prejemajo nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, je treba nadzorovati, kar zadeva pojavljanje simptomov. Uporaba galantamina ni priporočljiva pri bolnikih z zaporo v prebavilih ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na prebavilih.

Bolezni živčevja
Čeprav obstaja domneva, da holinomimetiki lahko povzročijo epileptične krče, pa so krči lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. V redkih primerih lahko povečanje holinergičnega tonusa poslabša simptome Parkinsonove bolezni.

V analizi rezultatov s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, so občasno opažali cerebrovaskularne dogodke (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati, kadar se galantamin daje bolnikom s cerebrovaskularno boleznijo.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Holinomimetike je treba previdno predpisovati bolnikom s hudo astmo ali z obstrukcijsko pljučno boleznijo v anamnezi, ali pa s prisotnimi okužbami pljuč (npr. pljučnica).

Bolezni sečil
Uporaba galantamina ni priporočljiva pri bolnikih z zaporo odtekanja urina, ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na mehurju.

Kirurški in medicinski posegi
Galantamin kot holinomimetik lahko znatno okrepi s sukcinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo, še zlasti v primerih pomanjkanja psevdoholinesteraze.

Drugo
Barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki je prisotno v 12 mg tabletah, lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Zaradi njegovega mehanizma delovanja se galantamina ne sme dajati sočasno z drugimi holinomimetiki (kot so npr. ambenonij, donepezil, neostigmin, piridostigmin, rivastigmin ali sistemsko uporabljen pilokarpin). Galantamin lahko zavira delovanje antiholinergičnih zdravil. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z antiholinergičnimi zdravili, kakršno je npr. atropin, obstaja tveganje, da se učinki galantamina okrepijo. Kot je mogoče pričakovati pri holinomimetikih, je možno farmakodinamično medsebojno delovanje z zdravili, ki pomembno zmanjšajo srčno frekvenco, kot so na primer digoksin in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, določeni zaviralci kalcijevih kanalčkov ter amiodaron. Previdnost je potrebna pri uporabi zdravil, ki bi lahko povzročila *torsades de pointes*. V takih primerih je treba razmisliti o EKG.

Galantamin kot holinomimetik lahko znatno okrepi s sukcinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo, še zlasti v primerih pomanjkanja psevdoholinesteraze.

Farmakokinetične interakcije

Galantamin se presnavlja po različnih presnovnih poteh, izloča pa se skozi ledvice. Možnost pojava klinično pomembnih interakcij je majhna. Vendar pa je pojav znatnih medsebojnih delovanj v posameznih primerih klinično pomemben.

Sočasno jemanje skupaj s hrano upočasni hitrost absorpcije galantamina, ne vpliva pa na njen obseg. Priporočljivo je, da se zdravilo Galantamin Pfizer jemlje skupaj s hrano, da se tako zmanjšajo holinergični stranski učinki.

Druga zdravila, ki vplivajo na presnovo galantamina

Študije medsebojnega delovanja zdravil so pokazale povečanje biološke uporabnosti galantamina za približno 40 % med sočasnim zdravljenjem s paroksetinom (močnim zaviralcem CYP2D6) in za 30 % oziroma 12 % med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom oziroma eritromicinom (oba sta zaviralca CYP3A4). Zato se lahko na začetku zdravljenja z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. s kinidinom, paroksetinom ali fluoksetinom) ali CYP3A4 (npr. s ketokonazolom ali ritonavirom) pri bolnikih bolj pogosto pojavljajo holinergični neželeni učinki, predvsem navzea in bruhanje. V takih primerih lahko

glede na to, kako bolniki zdravilo prenašajo, pride v poštev zmanjšanje vzdrževalnega odmerka galantamina (glejte poglavje 4.2).

Memantin, antagonist receptorjev za NMDA (N-metil-D-aspartat), v odmerku 10 mg enkrat na dan v obdobju 2 dni, čemur je sledilo 10 mg dvakrat na dan v obdobju 12 dni, ni vplival na farmakokinetiko galantamina v stanju dinamičnega ravnovesja.

Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil

Terapevtski odmerki galantamina (24 mg na dan) niso vplivali na kinetiko digoksina, čeprav lahko pride do pojava farmakodinamičnih interakcij (glejte tudi farmakodinamične interakcije).

Terapevtski odmerki galantamina (24 mg na dan) niso vplivali na protrombinski čas in kinetiko varfarina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za galantamin ni na voljo kliničnih podatkov o vplivih na nosečnost. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se galantamin izloča v materino mleko, študije pri doječih materah pa niso bile opravljene. Zato ženske, ki se zdravijo z galantaminom, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Galantamin ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Simptomi vključujejo omotico in zaspanost, zlasti v prvih tednih po začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, sta bila navzea ter bruhanje. Najpogosteje sta se pojavila v obdobjih prilagajanja odmerkov, prisotna sta bila manj kot en teden, pri večini bolnikov pa sta se pojavila samo enkrat. V takih primerih je lahko koristno predpisati antiemetike in poskrbeti za zadosten vnos tekočine.

Ocene pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000).

Organski sistem	**Neželeni učinek** **Pogostnost**				
	Zelo pogosto	**Pogosto**	**Občasno**	**Redko**	**Zelo redko**
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan tek; anoreksija	dehidracija		
Psihiatrične motnje		halucinacije; depresija	vidne halucinacije; slušne halucinacije		
Bolezni živčevja		sinkopa;	parestezije;		

		omotica; tremor; glavobol; somnolenca; letargija	disgevzija; hipersomnija		
Očesne bolezni			zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus		
Srčne bolezni		bradikardija	supraventrikularne ekstrasistole; atrioventrikularni blok prve stopnje; sinusna bradikardija; palpitacije		
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija; zardevanje		
Bolezni prebavil	bruhanje; navzea	bolečine v trebuhu; bolečine v zgornjem delu trebuha; driska; dispepsija; nelagodje v želodcu; nelagodje v trebuhu	bljuvanje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatitis	
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	oslabelost mišic		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost; astenija; občutek slabosti			
Preiskave		zmanjšanje telesne mase	povečane ravni jetrnih encimov		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padci			

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Predvidevajo, da so znaki in simptomi znatnega prevelikega odmerjanja galantamina podobni simptomom prevelikega odmerjanja drugih holinomimetikov. Ti učinki so običajno povezani z osrednjim živčevjem, parasimpatičnim živčnim sistemom in živčno-mišičnim stikom. Poleg mišične oslabelosti ali fascikulacij se lahko pojavijo nekateri ali vsi znaki holinergične krize: huda navzea, bruhanje, krči v prebavilih, slinjenje, solzenje, uhajanje urina, uhajanje blata, znojenje, bradikardija, hipotenzija, kolaps in konvulzije. Napredujoča mišična oslabelost, povečana trahealna sekrecija in bronhospazem so lahko življenjsko nevarni zaradi prizadetih dihalnih poti.

Kot posledica prekomernega odmerjanja galantamina v poročilu o neželenih učinkih v obdobju trženja so navedeni *torsades de pointes*, podaljšanje intervala QT, bradikardija, vetrikularna tahikardija in kratkotrajna izguba zavesti. Količina zaužitega galantamina je znana v enem primeru, ko je bolnik v enem dnevu zaužil osem 4-mg tablet (skupno 32 mg).

V dveh dodatnih primerih nenamernega zaužitja 32 mg (pri prvem navzea, bruhanje in suha usta, pri drugem pa navzea, bruhanje in bolečine v prsnem košu pod prsnico) ter v enem primeru zaužitja 40 mg (bruhanje) je bila potrebna hopitalizacija in opazovanje do popolnega okrevanja. Pri bolniku, ki mu je bilo zdravilo predpisano v odmerku 24 mg/dan in ki je v preteklih dveh letih že imel halucinacije, in je pomotoma 34 dni dvakrat na dan prejemal 24 mg zdravila, so se pojavile halucinacije, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija. Pri drugem bolniku, ki mu je bila predpisana peroralna raztopina v odmerku 16 mg/dan in je nenamerno zaužil 160 mg (40 ml) zdravila, je eno uro pozneje prišlo do znojenja, bruhanja, bradikardije in skoraj sinkope, zaradi česar je bilo potrebno zdravljenje v bolnišnici. Simptomi so pri teh bolnikih izginili v 24 urah.

Zdravljenje

Kot pri vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uporabiti splošne podporne ukrepe. V hudih primerih je kot splošen antidot za holinomimetike mogoče uporabiti antiholinergična zdravila, kot je atropin. Priporoča se začetni odmerek 0,5 do 1,0 mg intravensko, poznejši odmerki pa so odvisni od kliničnega odziva.

Ker se doktrine za zdravljenje prevelikega odmerjanja nenehno izpopolnjujejo, svetujemo, da se obrnete na Center za zastrupitve, da dobite najnovejša priporočila o zdravljenju prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje demence; antiholinesteraze
Oznaka ATC: N06DA04

Galantamin, terciarni alkaloid, je selektiven, kompetitiven in reverzibilen zaviralec acetilholinesteraze. Poleg tega galantamin okrepi intrinzično delovanje acetilholina na nikotinske receptorje, verjetno z vezavo na alosterična mesta na receptorjih. Zato se poveča aktivnost holinergičnega sistema, ki je povezana z izboljšano kognitivno funkcijo bolnikov z Alzheimerjevo demenco.

Klinične študije

V 5 do 6 mesecev trajajočih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so odmerki galantamina znašali 16, 24 in 32 mg/dan. Izmed teh so za odmerka 16 in 24 mg/dan presodili, da je pri njiju razmerje med koristnostjo in tveganjem najustreznejše, zato so ta dva odmerka priporočili kot vzdrževalna odmerka. Učinkovitost galantamina so prikazali z uporabo meril, s katerimi ocenjujejo tri

glavne sklope simptomov bolezni, ter z globalno lestvico: ADAS-Cog (ocena kognitivnih funkcij na osnovi zmogljivosti), DAD in ADCS-ADL-Inventory (ocena osnovnih in zahtevnejših dejavnosti v vsakdanjem življenju), Neuropsychiatric Inventory (lestvica, s katero se ocenjujejo vedenjske motnje), ter s CIBIC-plus (globalna ocena s strani neodvisnega zdravnika, ki temelji na kliničnem razgovoru z bolnikom in negovalcem).

Skupna analiza odgovorov, ki temelji na naslednjem: najmanj 4 točke izboljšanja po ADAS-Cog/11 v primerjavi z izhodiščno vrednostjo in rezultat po CIBIC-plus nespremenjen + izboljšan (1-4) ter rezultat po DAD/ADL nespremenjen + izboljšan. Glejte spodnjo preglednico.

	Izboljšanje ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo in CIBIC-plus nespremenjen + izboljšan							
	Sprememba pri DAD ≥ 0 GAL-USA-1 in GAL-INT-1 (6. mesec)				Sprememba pri ADCS/ADL seznamu ≥ 0 GAL-USA-10 (5. mesec)			
Zdravljenje	N	n (%) odzivov	Primerjava s placebom		N	n (%) odzivov	Primerjava s placebom	
			Razlika (95 % IZ)	p-vrednost†			Razlika (95 % IZ)	p-vrednost†
Klasičen ITT#								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/dan	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24 mg/dan	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	< 0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
Tradicionalen LOCF*								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/dan	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg/dan	399	58 (14,5)	8,9 (5,13)	< 0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001

ITT: Intent To Treat - pri analizi so upoštevane vse osebe z namenom zdravljenja
† CMH preskus razlike v primerjavi s placebom
* LOCF: Last Observation Carried Forward - zadnje opažanje preneseno naprej

Rezultati 26 tednov trajajočega dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja, v katerem so sodelovali bolniki z vaskularno demenco ter bolniki z Alzheimerjevo boleznijo ter sočasno cerebrovaskularno boleznijo ("mešana demenca"), kažejo, da se simptomatski učinek galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo in sočasno cerebrovaskularno boleznijo ohrani (glejte poglavje 4.4, podnaslov Bolezni živčevja). V post-hoc analizi podskupin niso opažali statistično pomembnega učinka pri podskupini bolnikov, ki so imeli samo vaskularno demenco.

V drugem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je trajalo 26 tednov, pri bolnikih z verjetno vaskularno demenco niso dokazali klinične koristi zdravljenja z galantaminom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Galantamin je alkalna spojina z eno ionizacijsko konstanto (pKa 8,2). Je nekoliko lipofilen, porazdelitveni koeficient (Log P) med n-oktanolom/pufersko raztopino (pH 12) pa pri njem znaša 1,09. Topnost v vodi (pH 6) je 31 mg/ml. Galantamin ima tri kiralne centre; S, R, S-izomer je tisti, ki je prisoten v naravi. Galantamin se delno presnavlja s pomočjo različnih citokromov, predvsem s CYP2D6 in CYP3A4. Za nekatere presnovke, ki nastanejo med razgradnjo galantamina, je bilo dokazano, da so aktivni *in vitro*, *in vivo* pa niso pomembni.

Splošne lastnosti galantamina

Absorpcija

Absorpcija je hitra, pri čemer t_{max} znaša približno 1 uro tako po zaužitju tablet kot tudi po zaužitju peroralne raztopine. Absolutna biološka uporabnost galantamina je velika, tj. 88,5 ± 5,4 %. Prisotnost hrane upočasni hitrost absorpcije in zmanjša C_{max} za približno 25 %, ne vpliva pa na obseg absorpcije (AUC).

Porazdelitev

Povprečen volumen porazdelitve je 175 l. Vezava na plazemske beljakovine je majhna in znaša 18 %.

Presnova

Do 75 % odmerka galantamina se izloči s pomočjo presnove. Študije *in vitro* kažejo, da CYP2D6 sodeluje pri nastajanju O-demetilgalantamina, CYP3A4 pa pri nastajanju N-oksid-galantamina. Ravni izločanja skupne radioaktivnosti v urinu in blatu se pri ljudeh z majhno in pri tistih z obsežno presnovo prek CYP2D6 niso razlikovale. V plazmi ljudi z majhno presnovo in pri tistih z obsežno presnovo je večina radioaktivnosti v vzorcih pripadala nespremenjenemu galantaminu in njegovemu glukuronidu. Po uporabi enkratnega odmerka v plazmi ljudi z majhno in pri tistih z obsežno presnovo niso mogli odkriti nobenega aktivnega presnovka galantamina (norgalantamin, O-demetilgalantamin in O-demetil-norgalantamin) v njegovi nekonjugirani obliki. Norgalantamin je bilo mogoče zaznati v plazmi bolnikov po dajanju večkratnih odmerkov, vendar pa ni predstavljal več kot 10 % koncentracije galantamina. Študije *in vitro* so pokazale, da je zaviralni potencial galantamina glede na glavne oblike človeškega citokroma P450 zelo majhen.

Izločanje

Koncentracija galantamina v plazmi upada bieksponentno, končni razpolovni čas pri zdravih ljudeh pa znaša 7 do 8 ur. Tipičen očistek po peroralnem dajanju pri ciljni populaciji je približno 200 ml/min, pri čemer razlike med posamezniki znašajo 30 %, kot je razvidno iz analize populacije. Sedem dni po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 4 mg ^{3}H-galantamina je mogoče v urinu zaznati 90 do 97 % radioaktivno označenega galantamina, v blatu pa 2,2 do 6,3 %. Po intravenski infuziji in peroralnem dajanju se je 18 do 22 % odmerka izločilo z urinom v 24 urah kot nespremenjeni galantamin, pri čemer je ledvični očistek znašal 68,4 ± 22,0 ml/min, kar predstavlja 20 do 25 % skupnega očistka iz plazme.

Linearnost odmerkov

Po večkratnem peroralnem dajanju 12 mg in 16 mg odmerkov galantamina dvakrat na dan so se najmanjše in največje povprečne koncentracije v plazmi gibale med 29 in 97 ng/ml, oziroma med 42 in 137 ng/ml. Farmakokinetika galantamina je linearna v območju odmerkov od 4 do 16 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki so jemali 12 ali 16 mg dvakrat na dan, niso opažali kopičenja galantamina v obdobju od 2. do 6. meseca.

Značilnosti pri bolnikih

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo 30 do 40 % večje kot pri zdravih mladih ljudeh. Na osnovi farmakokintetične analize populacije je očistek pri ženskah 20 % manjši kot pri moških. Večjih vplivov same starosti ali rase na očistek galantamina niso ugotovili. Očistek galantamina pri ljudeh z majhno presnovo prek CYP2D6 je približno 25 % manjši kot pri tistih z obsežno presnovo, vendar pri populaciji niso opazili bimodalnosti. Zato presnovne značilnosti bolnikov nimajo kliničnega pomena za splošno populacijo.
Farmakokinetika galantamina pri ljudeh z lažjo okvaro jeter (ocena po Child-Pughovi lestvici 5-6) je bila primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih osebah. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pughovi lestvici 7-9) sta se AUC in razpolovni čas galantamina povečala za približno 30 % (glejte poglavje 4.2).
Izločanje galantamina se zmanjšuje z zmanjševanjem očistka kreatinina, kot je bilo opaziti v študiji pri ljudeh z okvaro ledvic. V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo boleznijo se največja in najmanjša plazemska koncentracija pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 9 ml/min ne povečata. Zato ni pričakovati pogostejšega pojavljanja neželenih učinkov in prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Povezava med farmakokinetiko/farmakodinamiko

V obsežnih kliničnih preskušanjih faze III, v katerih so uporabljali odmerke 12 in 16 mg dvakrat na dan, niso ugotovili jasne povezave med povprečnimi koncentracijami v plazmi in parametri za ugotavljanje učinkovitosti (tj. sprememba v ADAS-Cog11 in CIBIC-plus v 6. mesecu).
Koncentracije v plazmi pri bolnikih, ki so imeli sinkopo, so se gibale v enakem območju kot pri drugih bolnikih, ki so prejemali enak odmerek.
Izkazalo se je, da je pojavljanje navzeje sorazmerno z najvišjimi koncentracijami v plazmi (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazale blago upočasnitev v razvoju pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so manjši od praga toksičnosti pri brejih samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
mikrokristalna celuloza (E460)
predgelirani (koruzni) škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
propilenglikol (E1520)
rumeni železov oksid (E172) (4 mg)
rdeči železov oksid (E172) (8 mg in 12 mg)
sončno rumeno FCF (E110) (12 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikosti pakiranj, ki so na voljo:
Pretisni omoti iz PVC/PE/PVdC - aluminijeve folije, ki vsebujejo 28 ali 56 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855, Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1965/11 (4 mg)
5363-I-1966/11 (8 mg)
5363-I-1967/11 (12 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

7.10.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.6.2011