

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gamyl 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Gamyl 16 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Gamyl 24 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 8 mg galantamina (v obliki galantaminijevega bromida).

Ena kapsula vsebuje 16 mg galantamina (v obliki galantaminijevega bromida).

Ena kapsula vsebuje 24 mg galantamina (v obliki galantaminijevega bromida).

Pomožna snov z znanim učinkom

Zdravilo vsebuje alurno rdeče AC (E129).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda

Trda želatinasta kapsula velikosti 2 z belim telesom in roza pokrovčkom s črnim napisom "MYLAN" preko "GT8" tako na telesu kot na pokrovčku kapsule.

Trda želatinasta kapsula velikosti 2 z belim telesom in blede roza pokrovčkom s črnim napisom "MYLAN" preko "GT16" tako na telesu kot na pokrovčku kapsule.

Trda želatinasta kapsula velikosti 1 z belim telesom in roza pokrovčkom s črnim napisom "MYLAN" preko "GT24" tako na telesu kot na pokrovčku kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Gamyl se uporablja za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude demence Alzheimerjevega tipa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli/starostniki

Pred začetkom zdravljenja

Diagnoza verjetne demence Alzheimerjevega tipa mora biti ustrezno potrjena skladno s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami (glejte poglavje 4.4).

Začetni odmerek

Priporočen začetni odmerek je 8 mg na dan v obdobju 4 tednov.

Vzdrževalni odmerek

Prenašanje in odmerjanje galantamina je treba redno ocenjevati, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Nato je treba ocenjevati klinično korist in prenašanje zdravljenja z galantaminom skladno s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Z vzdrževalnim zdravljenjem lahko nadaljujemo dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik zdravljenje prenaša.

O prekinitvi zdravljenja z galantaminom je treba razmisliti, ko ni več dokazov o zdravlilnem učinku ali če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro.

Začetni vzdrževalni odmerek je 16 mg na dan: Bolnikom je treba odmerek dajati najmanj 4 tedne.

Po ustreznem preverjanju, ki vključuje oceno kliničnega izboljšanja in prenašanja zdravila, lahko pri posameznih bolnikih pride v poštev povečanje vzdrževalnega odmerka na 24 mg na dan.

Če bolniki odmerka 24 mg na dan ne prenašajo dobro ali če ne pride do kliničnega izboljšanja, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na 16 mg na dan.

Ukinitev zdravljenja

Po nagli prekinitvi zdravljenja (npr. pri pripravah na kirurški poseg) ni povratnega učinka.

Prehod s tablet ali peroralne raztopine na Gamyl trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Priporočeno je, da bolnik prejme enak skupni dnevni odmerek galantamina. Pri prehodu na režim odmerjanja enkrat na dan naj bolnik zvečer vzame zadnji odmerek tablet ali peroralne raztopine, naslednje jutro pa naj vzame prvi odmerek Gamyl trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem.

Okvara ledvic

Plazemske koncentracije galantamina so lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic povečane (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, večjim ali enakim 9 ml/min, odmerkov ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manjši od 9 ml/min) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Plazemske koncentracije galantamina so lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter povečane (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (7-9 po Child-Pughovi lestvici) je na podlagi farmakokinetičnega modeliranja priporočljivo, da začnemo odmerjanje z 8-miligramsko kapsulo s podaljšanim sproščanjem vsak drugi dan, najbolje zjutraj, en teden. Zdravljenje nadaljujemo z 8 mg vsak dan 4 tedne. Pri teh bolnikih dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (več kot 9 po Child-Pughovi lestvici) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerkov ni potrebno prilagajati.

Sočasno zdravljenje

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

Pediatrična populacija

Uporaba galantamina v pediatrični populaciji ni relevantna.

Način uporabe

Gamyl kapsule s podaljšanim sproščanjem naj bolnik jemlje peroralno enkrat na dan zjutraj, najbolje s hrano. Kapsule je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine. Ne sme se jih žvečiti ali zdrobiti.

Med zdravljenjem je treba zagotoviti zadosten vnos tekočine (glejte poglavje 4.8).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ker ni podatkov o uporabi galantamina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (več kot 9 po Child-Pughovi lestvici) in hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manjši od 9 ml/min), je galantamin pri teh skupinah bolnikov kontraindiciran. Uporaba galantamina je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo hkrati hujšo ledvično in jetrno okvaro.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tipi demenc

Zdravilo Gamyl se uporablja pri bolnikih z blago do zmerno hudo demenco Alzheimerjevega tipa. Korist zdravljenja z galantaminom pri bolnikih z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami motenj spomina ni bila dokazana. V dveh dvehletnih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z blago kognitivno okvaro (blage oblike motenj spomina, ki ne izpolnjujejo kriterijev Alzheimerjeve demence), zdravljenje z galantaminom ni upočasnilo upada kognitivnih sposobnosti ali zmanjšalo prehoda v demenco. V skupini, ki je jemala galantamin je bila smrtnost statistično značilno višja, kot v skupini, ki je jemala placebo (galantamin: 14/1026 (1,4 %); placebo: 3/1022 (0,3 %)). Vzroki smrti so bili različni. Pri bolnikih, ki so jemali galantamin, je bila približno polovica smrti posledica različnih žilnih vzrokov (miokardnega infarkta, možganske kapi ali nenadne smrti). Pomen teh odkritij za zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo demenco ni znan.

V dolgotrajni, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 2.045 bolnikih z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo boleznijo, v skupini, ki je jemala galantamin niso opazili povečane smrtnosti. Smrtnost v skupini, ki je jemala placebo je bila statistično značilno višja kot v skupini, ki je jemala galantamin (placebo: 56/1021 (5,5 %); galantamin 33/1,024 (3,2 %)) (stopnja tveganja in 95 % IZ 0,58 [0,37; 0,89]; p=0,011).

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

Hude kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali galantamin so poročali o hudih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonovem sindromu in akutni generalizirani ekantematozni pustulozi) (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je bolnike seznaniti z znaki hudih kožnih reakcij in da je v primeru pojava prvih znakov kožnega izpuščaja potrebno zdravljenje z galantaminom prekiniti.

Spremljanje telesne mase

Na splošno bolniki z Alzheimerjevo boleznijo hujšajo. Zdravljenje z zaviralci holinesteraze, vključno z galantaminom, je bilo pri teh bolnikih povezano z izgubo telesne mase, zato je treba med zdravljenjem nadzorovati njihovo telesno maso.

Stanja, kjer je potrebna previdnost:

Kot pri ostalih holinomimetikih, dajemo galantamin previdno pri naslednjih stanjih:

Srčne bolezni

Zaradi svojega farmakološkega delovanja lahko holinomimetiki vagotonično delujejo na srčno frekvenco (npr. bradikardija). Možnost teh učinkov je lahko še posebej pomembna pri bolnikih s 'sindromom bolnega

sinusnega vozla' ali z drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, pri tistih, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki pomembno zmanjšajo srčno frekvenco, kot so digoksin in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ali pri bolnikih s porušenim ravnovesjem elektrolitov (npr. hiperkaliemija, hipokaliemija).

Pri predpisovanju galantamina bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi, npr. takoj po miokardnem infarktu, pri novo odkriti fibrilaciji atrijev, srčnem bloku druge ali višje stopnje, nestabilni agini pektoris, srčnem popuščanju, posebej pri skupinah III-IV po klasifikaciji NYHA (New York Heart Association) je potrebna previdnost.

Pri analizi združenih podatkov s placebom nadzorovanih študij, pri katerih so bolniki z Alzheimerjevo demenco dobivali galantamin, je bilo ugotovljeno povečano pojavljanje določenih neželenih srčno-žilnih dogodkov (glejte poglavje 4.8).

Bolezni prebavil

Bolnike, pri katerih obstaja 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 jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), je treba nadzorovati. Uporaba galantamina ni priporočljiva pri bolnikih z gastrointestinalno obstrukcijo ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na prebavilih.

Bolezni živčevja

Pri zdravljenju z galantaminom so poročali o krčih (glejte poglavje 4.8). Krči so lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. Povišanje holinergičnega tonusa lahko v redkih primerih poslabša simptome Parkinsonove bolezni.

Pri analizi združenih podatkov, zbranih v s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, so občasno opazili nekatere možgansko-žilne dogodke (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri predpisovanju galantamina bolnikom z možgansko-žilnimi boleznimi.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Holinomimetike je treba previdno predpisovati bolnikom s hudo astmo ali obstrukcijsko boleznijo pljuč v anamnezi ali bolnikom z aktivno okužbo pljuč (npr. pljučnica).

Bolezni sečil

Uporabe galantamina ne priporočamo pri bolnikih z zastajanjem seča ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na sečnem mehurju.

Kirurški in drugi medicinski posegi

Galantamin, kot holinomimetik lahko okrepi mišično relaksacijo sukcinilholinskega tipa med anestezijo, še posebej pri pomanjkanju psevdoholinesteraze.

Zdravilo Gamyl vsebuje alurno rdeče AC (E129, azo barvilo), ki lahko povzroča alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Galantamina zaradi njegovega mehanizma delovanja ne smemo dajati sočasno z drugimi holinomimetiki. (npr. z ambenonijem, donepezilom, neostigminom, piridostigminom, rivastigminom ali sistemsko uporabljenim pilokarpinom). Galantamin lahko zavira delovanje antiholinergičnih zdravil. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z antiholinergičnimi zdravili, npr. z atropinom, obstaja tveganje za povečanje učinka galantamina. Kot pri drugih holinomimetikih je možna farmakodinamska interakcija z zdravili, ki zelo zmanjšajo srčno frekvenco, npr. z digoksinom, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nekaterimi zaviralci kalcijevih kanalčkov in amiodaronom. Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki lahko povzročijo *torsades de pointes*. V takšnih primerih je potrebno razmisliti o EKG-ju.

Galantamin kot holinomimetik lahko okrepi mišično relaksacijo sukcinilholinskega tipa med anestezijo, še posebej pri pomanjkanju psevdoholinesteraze.

Farmakokinetične interakcije

Galantamin se presnavlja po različnih presnovnih poteh, izloča pa se skozi ledvice. Verjetnost klinično pomembnih interakcij je majhna, kljub temu se v posameznih primerih lahko pojavijo.

Sočasno jemanje s hrano upočasni hitrost absorpcije galantamina, ne vpliva pa na njen obseg. Da bi zmanjšali holinergične neželene učinke, se priporoča jemanje zdravila Gamyl skupaj s hrano.

Druga zdravila, ki vplivajo na presnovo galantamina

Raziskave medsebojnega učinkovanja zdravil so pokazale za približno 40 % večjo biološko uporabnost galantamina med sočasnim zdravljenjem s paroksetinom (močnim zaviralcem CYP2D6) ter za 30 % in 12 % med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom in eritromicinom (zaviralca CYP3A4). Zato so lahko pri bolnikih na začetku zdravljenja z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. s kinidinom, paroksetinom, fluoksetinom ali fluvoksaminom) ali CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, ritonavirjem) pogostejši holinergični neželeni učinki, zlasti slabost in bruhanje. V takih primerih lahko bolniku po potrebi zmanjšamo vzdrževalni odmerek galantamina; odvisno od tega, kako ga prenaša (glejte poglavje 4.2).

Jemanje memantina, agonista receptorjev NMDA (N-metil-D-aspartat), v odmerku po 10 mg enkrat na dan 2 dni in zatem dvakrat na dan 12 dni v odmerkih po 10 mg dvakrat na dan, v stanju dinamičnega ravnovesja ni imel učinka na farmakokinetiko galantamina (v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem 16 mg enkrat dnevno).

Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil

Terapevtski odmerki po 24 mg galantamina na dan niso vplivali na kinetiko digoksina, čeprav so posamezne interakcije možne (glejte tudi farmakodinamične interakcije).

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene galantaminu, ni na voljo. 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. Raziskav pri doječih materah niso izvedli, zato ženske, ki se zdravijo z galantaminom, ne smejo dojiti.

Plodnost

Vpliva galantamina na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Gamyl ima blag do zmernen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Simptomi vključujejo omotico in zaspanost, zlasti v prvih tednih zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

V spodnji preglednici so podatki iz osmih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj za galantamin (N = 6,502), petih odprtih kliničnih preskušanj (N = 1,454) in iz spontanih poročanj v obdobju trženja zdravila.

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali sta bila slabost (21 %) in bruhanje (11 %). Pojavila sta se predvsem v obdobju titracije odmerka, pri večini bolnikov sta trajala manj kot teden dni in pri večini sta se pojavila samo enkrat. V teh primerih je koristno predpisati antiemetike in zagotoviti zadosten vnos tekočine.

V randomoiziranem, dvojno slepem in s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju so bili neželeni učinki, ki so se pojavljali pri jemanju galantamina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan, po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri jemanju tablet galantamina.

Ocena pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek			
	Pogostnost			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje teka	dehidracija	
Psihiatrične motnje		halucinacije; depresija	vidne halucinacije; slušne halucinacije	
Bolezni živčevja		sinkopa; omotica; tremor; glavobol; somnia; letargija	parestezija; disgevizija; hipersomnia; epileptični napadi*	
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	
Gastrointestinalne bolezni	bruhanje ,slabost	bolečine v trebuhu; bolečine v zgornjem delu trebuha; driska; dispepsija; nelagodje v trebuhu	bljuvanje	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatitis
Bolezni kože in podkožja			povečano potenje	Stvens-Johnsonov sindrom; akutna generalizirana eksantematозна pustuloza; multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	mišična oslabelost	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost; astenija; slabo počutje		
Preiskave		zmanjšanje telesne mase	zvišanje vrednosti jetrnih encimov	

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padci; raztrganine		
---	--	--------------------	--	--

* Neželeni učinki vezani na razred zdravil za zdravljenje demence z acetilholinesterazno-inhibitornim delovanjem

vključujejo konvulzije/epileptične napade (glejte poglavje 4.4)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja galantamina so predvidoma podobni simptomom prevelikega odmerjanja drugih holinomimetikov. Ti učinki se navadno nanašajo na osrednje živčevje, parasimpatično živčevje in živčno-mišični stik. Poleg mišične oslabelosti ali fascikulacij, se lahko pojavijo nekateri ali vsi znaki holinergične krize: huda slabost, bruhanje, gastrointestinalni krči, slinjenje, solzenje, uhajanje seča in blata, potenje, bradikardija, hipotenzija, kolaps in konvulzije. Naraščajoča mišična oslabelost skupaj s povečano trahealno sekrecijo in bronhospazmom lahko vodi do smrtno nevarne obstrukcije dihalnih poti.

V obdobju trženja so v povezavi z nenamernim prevelikim odmerjanjem galantamina poročali o *torsades de pointes*, podaljšanju intervala QT, bradikardiji, ventrikularni tahikardiji in kratkotrajni izgubi zavesti. V enem primeru, v katerem je količina preveč zaužitega galantamina znana, je bilo v enem dnevu zaužitih osem 4-miligramskih tablet (skupaj 32 mg).

V drugih dveh primerih nenamernega zaužitja 32 mg (slabost, bruhanje in suha usta; slabost bruhanje in substernalne bolečine v prsnem košu) in enem primeru zaužitja 40 mg (bruhanje) je bila potrebna kratka hospitalizacija, katere namen je bil opazovati bolnike, ki so kasneje popolnoma okrevali. Pri bolniku, ki je jemal predpisan odmerek 24 mg na dan in je v preteklih dveh letih že imel halucinacije, zdaj pa je pomotoma 34 dni jemal odmerek 24 mg dvakrat na dan, so se pojavile halucinacije, ki so zahtevale hospitalizacijo. Pri drugem bolniku, ki je imel predpisan odmerek 16 mg peroralne raztopine na dan in je nenamerno zaužil 160 mg (40 ml), so eno uro pozneje poročali o potenju, bruhanju, bradikardiji in skorajšnji sinkopi, kar je zahtevalo zdravljenje v bolnišnici. Simptomi so izzveneli v 24 urah.

Zdravljenje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje demence; antiholinesteraze;
oznaka ATC: N06DA04.

Mehanizem delovanja

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

Klinična učinkovitost in varnost

Galantamin je bil prvotno razvit v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem za odmerjanje dvakrat na dan. V kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, ki so trajale 5 do 6 mesecev, so ugotavljali učinkovitost galantamina v odmerkih po 16, 24 in 32 mg na dan. Pri odmerkih po 16 in 24 mg na dan je bilo razmerje med koristjo in tveganjem najboljše, zato sta ta dva odmerka priporočena kot vzdrževalna odmerka. Učinkovitost galantamina so prikazali z uporabo meril, ki ocenjujejo vse tri glavne sklope simptomov bolezni ter z globalno lestvico: ADAS-Cog/11 (ocena kognitivnih funkcij), DAD in ADCS-ADL-Inventory (ocena osnovnih in zahtevnejših dejavnosti v vsakdanjem življenju), Neuropsychiatric Inventory (lestvica, s katero ocenjujemo vedenjske motnje) ter s CIBIC-plus (globalna ocena s strani neodvisnega zdravnika, zasnovana na kliničnem pogovoru z bolnikom in negovalcem).

Skupna analiza odziva na zdravljenje, ki temelji na izboljšanju rezultata po lestvici ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, na nespremenjenem + izboljšanem rezultatu po lestvici CIBIC-plus (1-4) ter na nespremenjenem + izboljšanem rezultatu po lestvici DAD/ADL. Glejte spodnjo tabelo.

Izboljšanje po lestvici ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ter nespremenjen + izboljšan rezultat po lestvici CIBIC-plus								
Zdravljenje		Sprememba v DAD \geq 0 GAL-USA-1 in GAL-INT-1 (po 6 mesecih)			Sprememba v ADCS/ADL Inventory \geq 0 GAL-USA-10 (po 5 mesecih)			
	N	n št. (%) oseb, ki so se odzvale	Primerjava s placebom		N	n št. (%) oseb, ki so se odzvale	Primerjava s placebom	
			Razlika (95 % IZ)	p- vrednost†			Razlika (95 % IZ)	p- vrednost†
<i>Klasični ITT#</i>								
placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/d	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Gal 24 mg/d	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	< 0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
<i>Tradicionalni LOCF*</i>								
placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/d	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg/d	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	< 0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001
# ITT: (Intent To Treat) - namen zdravljenja								
† CMH: (Cohran-Mantel-Haenzel Analysis) - preskus razlike v primerjavi s placebom								
* LOCF: (Last Observation Carried Forward) – zadnje ocene prenesene naprej								

Učinkovitost galantamina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem so preučevali v randomiziranem dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju GAL-INT-10, ki je trajalo 6 mesecev in v katerem so uporabljali prilagodljiv režim odmerjanja 16 ali 24 mg na dan, odmerke pa so povečevali v 4-tedenskih presledkih. Pozitivno kontrolo je predstavljala skupina, ki je prejela galantamin v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem (Gal-IR). Učinkovitost so ocenjevali na podlagi rezultatov na lestvicah ADAS-Cog/11 in CIBIC-plus, ki sta bili primarna kriterija učinkovitosti, ter na podlagi rezultatov na lestvicah ADCS-ADL in NPI, ki sta bili sekundarna cilja raziskave. Galantamin v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem (Gal-PR) je pokazal statistično značilno izboljšanje rezultata na lestvici ADAS-Cog/11 v primerjavi s placebom, ni pa bilo statistično značilnih razlik v rezultatu na lestvici CIBIC-plus v primerjavi s

placebom. Tudi rezultati na lestvici ADCS-ADL v 26. tednu so bili statistično značilno boljši v primerjavi s placebom.

**Skupna analiza odziva na zdravljenje v 26. tednu, ki temelji na izboljšanju rezultata ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, na nespremenjenem + izboljšanem skupnem rezultatu ADL (0) ter na ne poslabšanem rezultatu CIBIC-plus (1-4).
Glejte spodnjo tabelo.**

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR†	Gal-PR*	p-vrednost (Gal-PR* : Placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Skupni odziv: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
† tablete s takojšnjim sproščanjem * kapsule s podaljšanim sproščanjem				

Vaskularna demenca ali Alzheimerjeva bolezen z možgansko-žilno boleznijo

Rezultati 26-tedenskega dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja, v katerem so sodelovali bolniki z vaskularno demenco ter bolniki z Alzheimerjevo boleznijo in sočasno možgansko-žilno boleznijo (mešana demenca), so pokazali da se učinek galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo in spremljajočo možgansko-žilno boleznijo ohrani (glejte poglavje 4.4 Bolezni živčevja). Pri *post-hoc* analizi podskupine bolnikov, ki so imeli samo vaskularno demenco, ni bilo opaznih statistično značilnih učinkov.

V drugem 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z verjetno vaskularno demenco, niso dokazali ugodnih učinkov 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 in pufersko raztopino (pH 12) pa je 1,09. Topnost v vodi (pH 6) je 31 mg/ml. Galantamin ima tri kiralne centre; S, R, S-izomer je prisoten v naravi. Galantamin se delno presnovi s pomočjo različnih citokromov, predvsem s CYP2D6 ter CYP3A4. Za nekatere presnovke, ki nastanejo med razgradnjo galantamina, je bilo dokazano, da so aktivni *in vitro*, *in vivo* pa niso pomembni.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost galantamina je velika, znaša kar $88,5 \pm 5,4$ %. Kapsule s podaljšanim sproščanjem so glede na AUC_{24ur} in C_{min} bioekivalentne dvakrat dnevni odmerjanju tablet s takojšnjim sproščanjem. Vrednost C_{max} je dosežena po 4,4 urah in je približno 24 % manjša kot pri tabletah. Hrana nima pomembnega učinka na AUC kapsul s podaljšanim sproščanjem. Ob zaužitju kapsul po obroku se je C_{max} povečala za 12 %, t_{max} pa se je podaljšal za 30 minut. Kljub temu, je malo verjetno, da bi bile te spremembe klinično pomembne.

Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve je 175 l. Vezava na plazemske beljakovine je majhna, 18-odstotna

Biotransformacija

Do 75 % odmerka galantamina se izloči s pomočjo presnove. Raziskave *in vitro* kažejo, da CYP2D6 sodeluje pri tvorbi O-demetilgalantamina, CYP3A4 pa pri nastajanju N-oksida galantamina. Skupne vrednosti izločenega radioaktivno označenega galantamina v seču in blatu se niso razlikovale med ljudmi s slabo in ljudmi z dobro presnovo CYP2D6. V plazmi ljudi z dobro in ljudi s slabo presnovo gre večina radioaktivnosti na račun nespremenjenega galantamina in njegovega glukuronida. Po uporabi enkratnega odmerka v plazmi ljudi s slabo in ljudi z dobro presnovo niso našli nobenega aktivnega presnovka galantamina (norgalantamina, O-demetilgalantamina in O-demetil-norgalantamina) v njegovi nekonjugirani obliki. Norgalantamin je bilo mogoče zaslediti v plazmi bolnikov po dajanju večkratnih odmerkov, vendar pa ni predstavljal več kot 10 % ravni galantamina. Raziskave *in vitro* so pokazale, da je inhibicijski potencial galantamina z ozirom na glavne oblike človeškega citokroma P₄₅₀ zelo majhen.

Izločanje

Plazemska koncentracija galantamina upada biekspONENTNO, končni razpolovni čas pri zdravih ljudeh pa je 8 do 10 ur. Njegov značilni peroralni očistek pri ciljni populaciji je približno 3,33 ml/s (200 ml/min), pri čemer

je razlika med posamezniki 30 %, kot je razvidno iz populacijske analize z uporabo tablet s takojšnjim sproščanjem. Sedem dni po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 4 mg ³H-galantamina zasledimo v seču 90 do 97 % radioaktivno označenega galantamina, v blatu pa 2,2 do 6,3 %. Po intravenski infuziji in peroralni uporabi se je 18 do 22 % odmerka izločilo v seču v 24 urah kot nespremenjeni galantamin z ledvičnim očistkom $1,14 \pm 0,37$ ml/s ($68,4 \pm 22,0$ ml/min), kar predstavlja 20 do 25 % skupnega plazemskega očistka.

Linearnost odmerkov

Farmakokinetika galantamina v kapsulah s podaljšanim sproščanjem je pri starejših in mlajših osebah sorazmerna odmerku (v okviru preučevanega območja odmerkov od 8 mg do 24 mg enkrat na dan).

Lastnosti galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo

Podatki iz kliničnih raziskav pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo za 30 do 40 % večje kot pri zdravih mladih ljudeh, predvsem zaradi starosti in zmanjšane ledvične delovanja. Na osnovi farmakokinetične analize populacije je očistek pri bolnicah za 20 % manjši kot pri moških. Očistek galantamina pri ljudeh s slabo presnovo CYP2D6 je za približno 25 % manjši kot pri ljudeh z dobro presnovo, vendar velikih razlik ni, zato presnovne značilnosti pri bolnikih nimajo kliničnega pomena za splošno populacijo.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Izločanje galantamina se zmanjšuje z zmanjševanjem kreatininskega očistka, kar so opazili v študiji pri ljudeh z okvarjenim delovanjem ledvic. V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo boleznijo se največja in najmanjša plazemska koncentracija ne povečata pri bolnikih s kreatininskim očistkom 0,15 ml/s (9 ml/min). Zato ni pričakovati povečanja neželenih učinkov in prilagoditev odmerkov ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetika galantamina pri bolnikih z blažjo jetrno okvaro (5-6 po Child-Pughovi lestvici) je bila primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih osebah. Pri bolnikih s zmerno jetrno okvaro (7-9 po Child-Pughovi lestvici) sta se AUC in razpolovni čas galantamina povečala za približno 30 % (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V obsežnih kliničnih preskušanjih III. faze z uporabo odmerkov po 12 in 16 mg dvakrat na dan niso opazili povezave med povprečnimi koncentracijami v plazmi in parametri za ugotavljanje učinkovitosti (tj. spremembo na lestvicah ADAS-Cog11 in CIBIC-plus po 6 mesecih).

Koncentracije v plazmi bolnikov, ki so imeli sinkopo, so bile enake kot pri drugih bolnikih, ki so prejeli enak odmerek.

Izkazalo se je, da se slabost pojavi pri višjih maksimalnih koncentracijah v plazmi (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Študije vpliva na razmnoževanje so pokazale manjšo upočasnitev razvoja pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so manjši od praga toksičnosti pri brejih samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro (vsebina kapsule)

polivinilacetat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
povidon

hidrogenirano rastlinsko olje
magnezijev stearat
natrijev lavrilsulfat

Ovojnica kapsule:

Telo kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

Pokrovček kapsule

alurno rdeče AC (E129)
titanov dioksid (E171)
želatina

Tiskarsko črnilo

šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/PE/PVdC aluminijevi pretisni omoti – 2 leti.

Alu/Alu pretisni omoti – 3 leta.

Polipropilenski vsebnik za tablete s polietilensko zaporko ("Securitainer") 2 leti.

HDPE platenka – 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

PVC/PE/PVdC aluminijevi pretisni omoti - Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Alu/Alu pretisni omoti – shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Polipropilenski vsebnik za tablete s polietilensko zaporko ("Securitainer") – shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

HDPE platenka – platenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PE/PVdC aluminijevi pretisni omoti, ki vsebujejo po 7, 7 x 1 (enoodmerni pretisni omot), 10, 28, 28 x 1 (enoodmerni pretisni omot), 30, 30 x 1 (enoodmerni pretisni omot), 56, 84, 98, 100 kapsul.

Koledarsko pakiranje PVC/PE/PVdC aluminijevih pretisnih omotov, ki vsebujejo po 28 kapsul in 28 x 1 (enoodmerni pretisni omot) kapsulo.

Alu/Alu pretisni omoti s hladnim stiskanjem – 7, 7 x 1 (enoodmerni pretisni omot), 10, 28, 28 x 1 (enoodmerni pretisni omot), 30, 30 x 1 (enoodmerni pretisni omot), 56, 84, 98, 100 kapsul.

Koledarsko pakiranje Alu/Alu pretisnih omotov s hladnim stiskanjem, ki vsebujejo po 28 kapsul in 28 x 1 (enoodmerni pretisni omot) kapsulo.

Polipropilenski vsebnik za tablete s polietilensko zaporko in silikagelom kot sušilnim sredstvom – 500 kapsul.

HDPE plastenke s polipropilensko za otroke varno zaporko in silikagelom kot sušilnim sredstvom – 90 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Generics (UK) Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija.

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00671/001-084

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.12.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 22.06.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1.4.2016