

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Galsya SR 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
 Galsya SR 16 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
 Galsya SR 24 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

8 mg: Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 8 mg galantamina (v obliki bromida).
16 mg: Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 16 mg galantamina (v obliki bromida).
24 mg: Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 24 mg galantamina (v obliki bromida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

8 mg: Bele kapsule velikosti 2 (dolžina kapsule: 17,6–18,4 mm) z oznako G8 na pokrovčku. Vsebina kapsule je eno belo, ovalno tabletno jedro s podaljšanim sproščanjem.

16 mg: Rožnate kapsule velikosti 1 (dolžina kapsule: 19,0–19,8 mm) z oznako G16 na pokrovčku. Vsebina kapsule sta dve beli, ovalni tabletni jedri s podaljšanim sproščanjem.

24 mg: Oranžno-rožnate kapsule velikosti 0 el (dolžina kapsule: 23,8–24,6 mm) z oznako G24 na pokrovčku. Vsebina kapsule so tri bela, ovalna tabletna jedra s podaljšanim sproščanjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Galantamin se uporablja za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši bolniki

Pred začetkom zdravljenja

Diagnoza tipa Alzheimerjeve demence mora biti zadostno potrjena glede na trenutne klinične smernice (glejte poglavje 4.4).

Začetni odmerek

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

Vzdrževalni odmerek

- V prvih 3 mesecih je treba bolnikovo prenašanje zdravljenja in odmerjanje galantamina redno ocenjevati. Nato je treba redno ocenjevati klinično korist in prenašanje zdravljenja z galantaminom v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Z vzdrževalnim zdravljenjem lahko nadaljujemo dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik prenaša zdravljenje z galantaminom. O prekinitvi zdravljenja z galantaminom je treba razmisliti, če ni več učinka zdravljenja ali če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro.

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Začetni vzdrževalni odmerek je 16 mg/dan, bolnikom je treba dajati vzdrževalni odmerek najmanj 4 tedne.
- Pri bolnikih, pri katerih obstaja klinična korist zdravljenja in ki zdravilo dobro prenašajo, lahko vzdrževalni odmerek v skladu s kliničnimi znaki individualno povečamo na 24 mg/dan.
- Če bolniki odmerka 24 mg/dan ne prenašajo dobro ali če ne pride do kliničnega izboljšanja, lahko odmerek zmanjšamo na 16 mg/dan.

Prekinitev zdravljenja

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

Prehod s tablet galantamina na kapsule s podaljšanim sproščanjem

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic so lahko plazemske koncentracije galantamina povišane (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 9 ml/min, odmerkov ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 9 ml/min, je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter so lahko plazemske koncentracije galantamina višje (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (po Child-Pughovi lestvici 7 - 9) je glede na farmakokinetične modele priporočljivo, da odmerjanje začnemo z 8 mg kapsulo s podaljšanim sproščanjem enkrat vsak drugi dan, po možnosti zjutraj, 1 teden. Zdravljenje nadaljujemo z 8 mg enkrat na dan 4 tedne. Pri teh bolnikih dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

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

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerkov.

Sočasno zdravljenje

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

Pediatrična populacija

Zdravilo Galsya SR ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Galantamin kapsule s podaljšanim sproščanjem naj bolnik jemlje enkrat na dan, zjutraj s hrano. Bolnik mora kapsulo pogoltniti celo z nekaj tekočine. Kapsule se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

Bolniki, ki imajo težave s požiranjem, lahko kapsule odprejo in pogoltnejo celo tabletno jedro (oz. dve ali vsa tri tabletna jedra) z nekaj tekočine. Vsebine kapsul (tabletnih jeder) se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

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

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Podatkov o uporabi galantamina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (po Child-Pughovi lestvici nad 9) in pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 9 ml/min ni, zato je pri tej populaciji galantamin kontraindiciran. Pri bolnikih, ki imajo hujšo sočasno ledvično in jetrno okvaro, je galantamin kontraindiciran.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tipi demence

Galantamin se uporablja pri bolnikih z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. Korist zdravljenja z galantaminom pri bolnikih z drugimi tipi demence ali okvarami spomina ni bila dokazana. V dveh 2-letnih 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 prejela galantamin je bila smrtnost statistično značilno višja kot v skupini, ki je prejela placebo (galantamin: 14/1026 (1,4 %) placebo: 3/1022 (0,3%)). Vzroki smrti so bili različni. Pri bolnikih, ki so prejeli galantamin, je bila približno polovica smrti posledica različnih žilnih vzrokov (miokardni infarkt, kap ali nenadna smrt). 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 Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z galantaminom, niso opazili povečane smrtnosti. V skupini, ki je prejela placebo je bila smrtnost statistično značilno višja, kot v skupini, ki je prejela galantamin. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo je bilo 56/1.021 (5,5%) smrti, v skupini z galantaminom pa 33/1.024 (3,2%) (razmerje tveganja in 95% interval zaupanja 0,58[0,37 – 0,89]; p=0,011).

Diagnozo Alzheimerjeve demence naj postavi izkušen zdravnik v skladu 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.

Resne kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli galantamin, so poročali o resnih kožnih reakcijah (Stevens Johnsonovem sindromu in akutni generalizirani eksantemski pustulozi) (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je bolnike seznaniti z znaki resnih kožnih reakcij in ob prvem pojavu kožnega izpuščaja prenehati z uporabo zdravila Galsya SR.

Spremljanje telesne mase

Na splošno bolniki z Alzheimerjevo boleznijo hujšajo. Zdravljenje s holinomimetiki, vključno z galantaminom, je povzročilo hujšanje pri teh bolnikih. Med zdravljenjem moramo nadzorovati bolnikovo telesno maso.

Bolezni, pri katerih je potrebna previdnost

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

Srčne bolezni

Zaradi svojega farmakološkega delovanja imajo lahko holinomimetiki vagotonične učinke na srčni utrip, vključno z bradikardijo in vsemi stopnjami atrioventrikularnega bloka. Ti učinki so lahko posebej pomembni pri bolnikih s 'sindromom bolezni sinusnega vozla' ali z drugimi supraventrikularnimi

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

prevodnimi motnjami, ali pri tistih, ki uporabljajo zdravila, ki pomembno in sočasno 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, novo odkrita fibrilacija atrijev, srčni blok druge ali višje stopnje, nestabilna angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje, posebej skupine III - IV po NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji, je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so uporabljali terapevtske odmerke galantamina, so poročali o podaljšanju intervala QTc, v povezavi s prevelikim odmerjanjem pa so poročali o "torsade de pointes" (glejte poglavje 4.9). Zato je treba galantamin uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanjem intervala QTc, pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z vplivom na interval QTc, in pri bolnikih z relevantno, že obstoječo srčno boleznijo ali porušenim ravnovesjem elektrolitov.

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 (NSAID), je treba spremljati. Uporabo galantamina ne priporočajo pri bolnikih z obstrukcijo prebavil ali pri bolnikih, ki okrevajo po kirurškem posegu na prebavilih.

Bolezni živčevja

Pri jemanju galantamina so poročali o konvulzijah (glejte poglavje 4.8). Konvulzije so lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. Povišanje holinergičnega tonusa lahko poslabša simptome povezane z ekstrapiramidnimi motnjami (glejte poglavje 4.8).

Pri analizi združenih podatkov s placebom nadzorovanih študij, pri katerih so bolniki z Alzheimerjevo demenco dobivali galantamin, so občasno opazili nekatere možganskožilne dogodke (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri predpisovanju galantamina bolnikom z možganskožilnimi boleznimi.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Holinomimetike je treba previdno predpisovati bolnikom s hudo astmo, obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi ali aktivne okužbe pljuč (npr. pljučnico).

Bolezni sečil

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

Kirurški in drugi medicinski posegi

Galantamin, kot holinomimetik, podaljša s sukcinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo, še posebej pri pomanjkanju psevdoholinesteraze.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Zaradi mehanizma delovanja, galantamina ne smemo dajati sočasno z drugimi holinomimetiki (npr. ambenonij, donepezil, neostigmin, piridostigmin, rivastigmin in sistemsko uporabljen pilokarpin). Galantamin lahko zavira delovanje antiholinergičnih zdravil. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z antiholinergičnim zdravilom (npr. atropin) obstaja tveganje za povečanje učinka galantamina. Kot pri

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

drugih holinomimetikih je možna farmakodinamska interakcija z zdravili, ki značilno zmanjšajo srčno frekvenco (npr. digoksin, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nekateri zaviralci kalcijevih kanalov in amiodaron). Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki lahko povzročijo *torsades de pointes*. V takšnih primerih je potrebno razmisliti o EKG-ju.

Galantamin, kot holinomimetik, lahko podaljša s sukcinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo, še posebej pri pomanjkanju psevdoholinesteraze.

Farmakokinetične interakcije

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

Sočasno jemanje s hrano upočasni hitrost absorpcije galantamina, ne vpliva pa na njen obseg. Priporočamo jemanje galantamina s hrano, da bi zmanjšali holinergične neželene učinke.

Druga zdravila, ki vplivajo na presnovo galantamina

Raziskave medsebojnega delovanja zdravil so pokazale povečanje biološke uporabnosti galantamina za približno 40 % med sočasnim zdravljenjem s paroksetinom (močnim zaviralcem CYP2D6) ter za 30 % in 12 % med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom in eritromicinom (zaviralca CYP3A4). Zato se lahko pri bolnikih na začetku zdravljenja z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. kinidin, paroksetin, fluoksetin) ali CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir) pokaže več holinergičnih neželenih učinkov, zlasti slabost in bruhanje. V takih primerih, odvisno od bolnikovega prenašanja zdravila, lahko zmanjšamo vzdrževalni odmerek galantamina (glejte poglavje 4.2).

Memantin, ki je antagonist receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA), v odmerkih 10 mg enkrat na dan 2 dni in nato 10 mg dvakrat na dan 12 dni, ni vplival na farmakokinetiko galantamina (16 mg kapsule galantamina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za galantamin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, če se galantamin izloča v materino mleko. Pri doječih materah raziskave niso bile opravljene, zato ženske, ki se zdravijo z galantaminom, ne smejo dojiti.

Plodnost

Učinek galantamina na plodnost pri človeku ni bil ocenjen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Galantamin ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Simptomi vključujejo omotico in zaspanost, ki lahko vplivata na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zlasti v prvih tednih zdravljenja.

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.8 Neželeni učinki

V spodnji preglednici so podatki iz osmih s placebom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj z galantaminom (N = 6.502), petih odprtih kliničnih preskušanj (n = 1.454) in iz spontanih poročil v obdobju po prihodu na trg. Najpogosteje poročana neželena učinka sta bila navzea (21%) in bruhanje (11%). Pojavila sta se predvsem v obdobju določanja odmerkov in sta večinoma trajala manj kot teden dni, pri večini bolnikov pa sta se pojavila samo enkrat. V teh primerih je koristno predpisati antiemetike in poskrbeti za zadostno uživanje tekočine.

Varnostni profil, o katerem so poročali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim kliničnem preskušanju enkrat dnevnega odmerjanja galantamina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem je bil po vrsti in pogostnosti podoben kot pri tabletah.

Ocena pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	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, somnolenca, letargija	parestezija, disgevizija, hipersomnija, epileptični napadi*, ekstrapiramidne motnje	
Očesne bolezni			zamegljen vid	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus	
Srčne bolezni		bradikardija	supraventrikularne ekstrasistole, atrioventrikularni blok prve stopnje, sinusna bradikardija, palpitanje	popolni atrioventrikularni blok
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, vročinski oblivi	
Bolezni prebavil	bruhanje, navzea	bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, driska, dispepsija,	poskus bruhanja	

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		nelagodje v trebuhu		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatitis
Bolezni kože in podkožja			povečano potenje	Stevens Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantemska pustuloza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	mišična oslabeledost	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, astenija, slabo počutje		
Preiskave		zmanjšanje telesne mase	zvišane vrednosti jetrnih encimov	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padci, laceracije		

* Učinki skupine zdravil, poročanih pri jemanju zaviralcev acetilholinesteraze za zdravljenje demence, 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja galantamina so podobni simptomom prevelikega odmerjanja drugih holinomimetikov. Ti učinki se navadno nanašajo na osrednje živčevje, parasimpatično živčevje in živčnomišični stik. Poleg mišične oslabeledosti ali fascikulacij, se lahko pojavijo nekateri ali vsi znaki holinergične krize: huda navzea, bruhanje, gastrointestinalni krči, slinjenje, solzenje, uhajanje urina in blata, potenje, bradikardija, hipotenzija, kolaps in konvulzije. Povečana mišična oslabeledost, skupaj s trahealno hipersekrecijo in bronhospazmom, je lahko življenjsko nevarna.

Kot posledica nenamernega prekomernega odmerjanja galantamina v poročilih v obdobju po prihodu na trg so navedeni *torsades de pointes*, podaljšanje QT intervala, bradikardija, ventrikularna tahikardija in kratkotrajna izguba zavesti. Količina prekomerno zaužitega galantamina je znana v

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

enem primeru, ko je bilo v enem dnevu zaužitih osem 4-mg tablet (skupno 32 mg).

V drugih dveh primerih nenamernega zaužitja 32 mg (slabost, bruhanje, suha usta; slabost, bruhanje in substernalna bolečina v prsih) in v enem primeru zaužitja 40 mg (bruhanje) je bila potrebna hospitalizacija in opazovanje do popolnega okrevanja. Pri bolniku, ki je imel predpisan odmerek 24 mg/dan in je v preteklih dveh letih že imel halucinacije, in je pomotoma dobival 2 x 24 mg /dan 34 dni, so se pojavile halucinacije, ki so zahtevale hospitalizacijo. Pri drugem bolniku, ki je imel predpisan odmerek 16 mg/dan peroralne raztopine in je nenamerno zaužil 160 mg (40 ml) so poročali o potenju, bruhanju, bradikardiji in sinkopi (1 uro kasneje), ki je zahtevala 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 lahko uporabimo antiholinergična zdravila, kot je atropin, splošen antidot za holinomimetike. Priporoča se začetni odmerek 0,5 do 1,0 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, da dobite najnovjša priporočila o zdravljenju prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, zdravila za zdravljenje demence, oznaka ATC: N06DA04.

Mehanizem delovanja

Galantamin, terciarni alkaloid, je selektivni, kompetitivni in reverzibilni zaviralec acetilholinesteraze. Z vezavo na alosterična mesta na nikotinskih receptorjih poveča delovanje acetilholina. Zato se poveča aktivnost holinergičnega sistema, ki je povezana z izboljšano kognitivno funkcijo bolnikov z Alzheimerjevo demenco.

Klinične študije

Galantamin je bil prvotno razvit v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem za odmerjanje dvakrat na dan. V kliničnih študijah s placebom, ki so trajale 5 do 6 mesecev, so ugotavljali učinkovitost galantamina v odmerkih 16, 24 in 32 mg/dan. Pri odmerkih 16 in 24 mg/dan je bilo razmerje med koristnostjo in tveganjem najboljše, zato so ta dva odmerka priporočili 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 razgovoru z bolnikom in negovalcem).

Izboljšanje ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, in CIBIC-plus nespremenjen + izboljšan (1-4), ter DAD/ADL lestvica nespremenjena + izboljšana. Glejte spodnjo preglednico.

Izboljšanje po lestvici ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke od izhodiščne vrednosti in nespremenjen + izboljšan rezultat po lestvici CIBIC-plus						
Sprememba v DAD ≥ 0 GAL-USA-1 in GAL-INT-1 (6. mesec)			Sprememba v ADCS/ADL seznamu ≥ 0 GAL-USA-10 (5. mesec)			
N	Štev. (%)	Primerjava s placebom	N	Štev. (%)	Primerjava s placebom	
PI_Text033381_1	- Updated:				Page 9 of 14	

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		vprašanih oseb	Razlika (95-% IZ)	Vrednost p*		vprašanih oseb	Razlika (95-% IZ)	Vrednost p*
<i>Klasični ITT[#]</i>								
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
<i>Tradicionalni LOCF^{**}</i>								
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) vsi bolniki predvideni za zdravljenje								
*CMH (Cochran-Mantel-Haenzel analysis) preizkus razlike v primerjavi s placebom								
** LOCF: (Last Observation Carried Forward) – zadnje ocene prenesene naprej								

Učinkovitost galantamina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem so proučevali v randomiziranem dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju GAL-INT-10. V preskušanju, ki je trajalo 6 mesecev so uporabljali prilagodljiv režim odmerjanja 16 ali 24 mg/dan, odmerke so zviševali v 4-tedenskih presledkih. Pozitivno kontrolo je predstavljala skupina, ki je prejela galantamin v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem (Gal-IR). Učinkovitost so ocenjevali z ADAS-Cog/11 in CIBIC-plus, kot primarnima kriterijema učinkovitosti ter ADCS-ADL in NPI, kot sekundarna cilja raziskave. Pri galantaminu v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem (Gal-PR) je bilo izboljšanje merjeno z lestvico ADAS-Cog/11 statistično značilno v primerjavi s placebom, rezultati ocene CIBIC-plus pa niso bili statistično značilno različni. V 26. tednu so bili rezultati po ADAS-ADL statistično značilno boljši, kot pri placebu.

Skupna analiza odziva v 26. tednu, na osnovi izboljšanja ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, in celokupen ADL nespremenjen + izboljšan (≥ 0), ter brez poslabšanja v CIBIC-plus (1-4). Glejte spodnjo preglednico.

GAL-INT-10	Placebo (n = 245)	GAL-IR* (n = 225)	GAL-PR** (n = 238)	Vrednost p (GAL-PR** vs. placebo)
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 s cerebrovaskularno 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 možganskožilno boleznijo ("mešana demenca"), so pokazali, da se učinek galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo in spremljajočo možganskožilno boleznijo ohrani (glejte poglavje 4.4). Pri 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 ionizacijsko konstanto (pKa 8,2). Je nekoliko lipofilna in ima porazdelitveni koeficient (Log P) med n-oktanolom/pufersko raztopino (pH 12) 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*

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pa niso pomembni.

Absorpcija

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

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve je 175 l. Vezava na plazemske beljakovine je majhna, tj. 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 pri ljudeh s slabo in pri tistih z dobro presnovo CYP2D6. V plazmi ljudi z dobro in ljudi s slabo presnovo so večino radioaktivnosti v vzorcih merili z nespremenjeno vrednostjo galantamina in njegovega glukuronida. Po uporabi enkratnega odmerka niso mogli odkriti v plazmi ljudi s slabo in pri tistih z dobro presnovo nobenega aktivnega presnovka galantamina (norgalantamin, O-demetilgalantamin in O-demetil-norgalantamin) v njegovi nekonjugirani obliki. Norgalantamin je bilo mogoče zaslediti v plazmi bolnikov po dajanju večkratnih odmerkov, vendar pa ni predstavljal več kot 10 % vrednosti galantamina. Raziskave *in vitro* so pokazale, da je inhibicijski potencial galantamina z ozirom na glavne oblike človeškega citokroma P450 zelo majhen.

Izločanje

Koncentracija galantamina v plazmi upada eksponentno, končni razpolovni čas pri zdravih ljudeh pa je 8-10 ur. Tipični 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 analize populacije. Sedem dni po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 4 mg 3H -galantamina zasledimo v urinu 90-97 % radioaktivno označenega galantamina, v blatu pa 2,2-6,3 %. Po intravenski infuziji in peroralni uporabi se je 18-22 % odmerka izločilo v urin v 24 urah kot nespremenjeni galantamin, z ledvičnim očiščkom $1,14 \pm 0,37$ ml/s ($68,4 \pm 22,0$ ml/min), kar predstavlja 20-25 % skupnega očiščka v plazmi.

Linearnost odmerkov

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

Lastnosti galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco

Podatki iz kliničnih raziskav pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo 30-40 % višje kot pri zdravih mladih ljudeh. Na osnovi farmakokinetične analize populacije je očistek pri bolnicah 20 % nižji v primerjavi z moškimi. Očistek galantamina pri ljudeh s počasno presnovo CYP2D6 je približno 25% nižji kot pri tistih s hitro presnovo, vendar ni velikih razlik med njimi. Zato presnova pri bolnikih ne vpliva na klinično učinkovitost galantamina.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

Izločanje galantamina se zmanjšuje z zmanjševanjem očiščka kreatinina, kot so opazili v raziskavi pri ljudeh z okvarjenim delovanjem ledvic. V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo boleznijo se največja in najmanjša plazemska koncentracija ne povečata pri bolnikih z očiščkom kreatinina ≥ 9 ml/min. Zato ni pričakovati povečanja neželenih učinkov in prilagoditev odmerkov ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Okvara jeter

Farmakokinetika galantamina pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pughova lestvica 5 – 6) je bila primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih osebah. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pughova lestvica 7 – 9) sta se AUC in razpolovni čas galantamina povečali za približno 30 % (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V obsežnih kliničnih preskušanjih III. faze z uporabo odmerkov 12 in 16 mg dvakrat na dan niso opazili povezave med povprečnimi koncentracijami v plazmi in parametri za ugotavljanje učinkovitosti (tj. spremembi v ADAS-cog/11 in CIBIC-plus v 6. mesecu). Ti rezultati kažejo, da je mogoče s preučevanimi odmerki doseči največje učinke.

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 večjih največjih koncentracijah v plazmi (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije vpliva na razmnoževanje so odkrile manjši upočasnjeni razvoj ploda podgan in kuncev pri odmerkih, ki so nižji od praga toksičnosti pri brejih samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro s podaljšanim sproščanjem:

natrijev lavrilsulfat
kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta B)
hipromeloza
karbomeri
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
smukec

Ovojnica 8-miligranske kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
tiskarsko črnilo:
šlak
propilenglikol
koncentrirana raztopina amoniaka
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

Ovojnica 16-miligranske in 24-miligranske kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
tiskarsko črnilo:

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

šelak
propilenglikol
koncentrirana raztopina amoniaka
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot OPA/Al/PVC//Al
2 leti

Pretisni omot PVC/PE/PVDC//Al
3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al ali PVC/PE/PVDC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/11/00669/001-054

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 7. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 25. 1. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PI_Text033381_1	- Updated:	Page 13 of 14
-----------------	------------	---------------

JAZMP-IB/021--18.9.2022

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

18. 9. 2022