

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Galantamin Lek 4 mg filmsko obložene tablete

Galantamin Lek 8 mg filmsko obložene tablete

Galantamin Lek 12 mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena 4 mg filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg galantamina v obliki galantaminijevega bromida.

Pomožna snov: laktoza monohidrat. Ena 4 mg tableta vsebuje 49,614 laktoze monohidrat.

Ena 8 mg filmsko obložena tableta vsebuje 8 mg galantamina v obliki galantaminijevega bromida.

Pomožna snov: laktoza monohidrat. Ena 8 mg tableta vsebuje 99,227 mg laktoze monohidrat.

Ena 12 mg filmsko obložena tableta vsebuje 12 mg galantamina v obliki galantaminijevega bromida.

Pomožni snovi: laktoza monohidrat in oranžno FCF. Ena 12 mg tableta vsebuje 148,841 mg laktoze monohidrat in 0,243 mg barvila oranžno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

Galantamin Lek 4 mg filmsko obložene tablete:

Sivo bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, ravne na obeh straneh.

Galantamin Lek 8 mg filmsko obložene tablete:

Rožnato obarvane, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, ravne na obeh straneh.

Galantamin Lek 12 mg filmsko obložene tablete:

Oranžno obarvane, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, ravne na obeh straneh.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

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

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odrasli/Starejši

#### *Dajanje*

Galantamin je potrebno dajati dvakrat na dan, najbolje z jutranjim in večernim obrokom. Med zdravljenjem je treba poskrbeti za zadosten vnos tekočine (glejte poglavje 4.8).

#### *Pred začetkom zdravljenja*

Diagnozo verjetne demence Alzheimerjevega tipa je treba ustrezno potrditi v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami (glejte poglavje 4.4).

#### *Začetni odmerek*

Priporočen začetni odmerek je 8 mg/dan (4 mg dvakrat na dan) štiri tedne.

#### *Vzdrževalni odmerek*

- Prenašanje (toleranco) in odmerjanje galantamina je potrebno preverjati redno, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Pozneje je treba klinično koristnost uporabe galantamina in bolnikovo prenašanje zdravila redno preverjati v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje tako dolgo, dokler je zdravilni učinek ugoden in dokler bolnik prenaša zdravljenje z galantaminom. O prenehanju zdravljenja je treba razmisliti, ko dokazov o zdravilnem učinku ni več, ali v primeru, da bolnik zdravljenja ne prenaša.
- Začetni vzdrževalni odmerek je 16 mg/dan (8 mg dvakrat na dan), bolnikom pa je treba odmerek 16 mg/dan dajati najmanj 4 tedne.
- Po ustreznem preverjanju, ki vključuje oceno kliničnega izboljšanja in prenašanja zdravila, lahko pri posameznem bolniku pride v poštev povečanje vzdrževalnega odmerka na 24 mg/dan (12 mg dvakrat na dan).
- Če posamezni bolniki odmerka 24 mg/dan ne prenašajo dobro ali če ne pride do kliničnega izboljšanja, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na 16 mg/dan.
- Po nagli prekinitvi zdravljenja (npr. pri pripravi na kirurški poseg) ne pride do obratnega (rebound) odziva.

### Otroci

Uporaba galantamina pri otrocih ni priporočljiva.

### Zmanjšano delovanje jeter in ledvic

Pri zmerni do hudi okvari jeter ali ledvic se lahko plazemske koncentracije galantamina povečajo. Pri bolnikih z zmerno zmanjšanim delovanjem jeter je na podlagi farmakokinetičnega modeliranja priporočljivo odmerjanje začeti s 4 mg zdravila enkrat na dan, najbolje zjutraj, vsaj en teden. Zdravljenje se po tem nadaljuje s 4 mg dvakrat na dan, najmanj 4 tedne. Pri teh bolnikih dnevni odmerki ne smejo preseči 8 mg dvakrat dnevno. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (po Child-Pughovi lestvici nad 9) je uporaba galantamina

kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerkov ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina več kot 9 ml/min (0,15 ml/s) odmerkov ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manj kot 9 ml/min (0,15 ml/s)) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **Sočasno zdravljenje**

Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6 ali CYP3A4 (npr. ketokonazol), lahko pride v poštev zmanjšanje odmerkov (glejte poglavje 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Galantamina se ne sme dajati bolnikom z znano preobčutljivostjo za galantaminijev bromid ali za katerokoli pomožno snov, uporabljeno v zdravilu. Ker ni podatkov o uporabi galantamina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (po Child-Pughovi lestvici nad 9) in pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 9 ml/min (0,15 ml/s)), je uporaba galantamina pri teh skupinah bolnikov kontraindicirana. Pri bolnikih, ki imajo hujšo ledvično in jetrno okvaro hkrati, je uporaba galantamina kontraindicirana.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Galantamin je indiciran za bolnike z blago do zmerno hudo demenco Alzheimerjevega tipa. Koristnost uporabe galantamina pri bolnikih z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih motenj ni dokazana. V dveh dveh letih trajajočih kliničnih raziskavah pri bolnikih s tako imenovano blago kognitivno motnjo (lažje vrste spomske motnje, ki ne izpolnjujejo meril za Alzheimerjevo demenco) pri zdravljenju z galantaminom ni prišlo do izboljšanja niti glede upočasnitve upadanja kognitivnih sposobnosti niti glede zmanjšanja klinične preobrazbe v demenco.

Stopnja smrtnosti pri skupini, ki je prejela galantamin, je bila znatno večja kot pri skupini, ki je prejela placebo: 14/1026 (1,4 %) bolnikov, ki so prejeli galantamin, in 3/1022 (0,3 %) bolnikov, ki so prejeli placebo. Do smrti je prišlo zaradi različnih vzrokov. Približno polovica smrti pri galantaminu je bila posledica različnih vaskularnih vzrokov (miokardni infarkt, kap in nenadna smrt). Pomen teh ugotovitev za zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo demenco je neznan. Pri Alzheimerjevi demenci so bile opravljene s placebom kontrolirane študije, ki so trajale le šest mesecev. Pri teh študijah ni prišlo do nikakršnega povečanja smrtnosti v skupinah, ki so prejele galantamin.

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

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

Enako kot velja za druge holinomimetike, je treba tudi galantamin dajati previdno pri naslednjih stanjih:

*Bolezni srca in ožilja:* zaradi svojega farmakološkega delovanja imajo lahko holinomimetiki vagotonične učinke na frekvenco srčnega utripa (bradikardija). Ti učinki so lahko še posebej pomembni pri bolnikih z "bolezniijo sinusnega vozla" ali z drugimi supraventrikularnimi prevodnimi motnjami ali pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki pomembno zmanjšajo srčno frekvenco, kot so digoksin in blokatorji beta, ter pri bolnikih z nepopravljenimi motnjami elektrolitskega ravnotežja (npr. hiperkaliemija, hipokaliemija).

Zato je potrebna previdnost, kadar se galantamin daje bolnikom s srčno-žilnimi obolenji, npr. v obdobju neposredno po miokardnem infarktu, pri novo nastali atrijski fibrilaciji, srčnem bloku druge ali višje stopnje, nestabilni angini pectoris ali pri kongestivnem srčnem popuščanju, predvsem NYHA skupini III–IV. V skupni analizi s placebom kontroliranih študij pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, so opazili povečano pogostnost pojavljanja določenih srčno-žilnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

*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, moramo nadzorovati in biti pozorni na pojavljanje simptomov. Uporaba galantamina ni priporočljiva pri bolnikih z obstrukcijo prebavil ali pri bolnikih, ki okrevajo po kirurškem posegu prebavil.

*Nevrološke bolezni:* obstaja prepričanje, da holinomimetiki lahko povzročijo generalizirane krče (konvulzije). Vendar pa so krči lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. V kliničnih raziskavah ni bilo ugotovljeno povečanje pogostnosti konvulzij pri uporabi galantamina v primerjavi s placebom. V redkih primerih lahko povečanje holinergičnega tonusa poslabša simptome Parkinsonove bolezni. V skupni analizi s placebom kontroliranih študij pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, so občasno opazili cerebrovaskularne dogodke (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). To je potrebno upoštevati, kadar se galantamin daje bolnikom s cerebrovaskularnim obolenjem.

*Pljučne bolezni:* holinomimetike je treba predpisovati previdno bolnikom s hudo astmo ali obstruktivno boleznijo pljuč v anamnezi ali aktivnimi pljučnimi infekcijami (npr. pljučnico).

*Bolezni sečil in rodil:* uporaba galantamina ni priporočljiva pri bolnikih z zastajanjem seča ali pri bolnikih, ki okrevajo po kirurškem posegu na mehurju.

*Anestezija:* kot holinomimetik galantamin lahko znatno okrepi s sukcinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo.

Oranžno FCF (E110), ki je prisoten v 12mg tabletah, lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **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. Galantamin zmanjšuje učinek antiholinergičnih zdravil. Kot je mogoče pričakovati pri holinomimetikih, je možno farmakodinamično medsebojno delovanje z

zdravili, ki pomembno zmanjšajo frekvenco srčnega utripa (npr. digoksin in blokatorji beta). Kot holinomimetik galantamin lahko znatno okrepi s sukcinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo.

### **Farmakokinetične interakcije**

Galantamin se izloča iz telesa preko številnih presnovnih poti ter skozi ledvice.

Sočasno jemanje skupaj s hrano upočasni hitrost absorpcije galantamina, ne vpliva pa na njen obseg. Priporočljivo je, da se galantamin jemlje s hrano, saj se tako zmanjšajo holinergični neželeni učinki.

#### *Druga zdravila, ki vplivajo na presnovo galantamina*

Formalne študije medsebojnega delovanja zdravil so pokazale povečanje biološke uporabnosti galantamina za približno 40 % med sočasnim zdravljenjem s paroksetinom (močnim zaviralcem CYP2D6) in za 30 % ter 12 % med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom ter eritromicinom (oba sta zaviralca CYP3A4). Zato se lahko na začetku zdravljenja z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. s kinidinom, paroksetinom, fluoksetinom ali fluvoksaminom) ali CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, ritonavinom) pri bolnikih pogosteje pojavljajo holinergični neželeni učinki, predvsem slabost in bruhanje. V takih okoliščinah lahko glede na to, kako bolniki zdravilo prenašajo, razmislimo o zmanjšanju vzdrževalnega odmerka galantamina (glejte poglavje 4.2).

#### *Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil*

Zdravilni odmerki galantamina (12 mg dvakrat dnevno) niso vplivali na kinetiko digoksina in varfarina (glejte tudi farmakodinamične interakcije).

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Za galantamin ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih kažejo rahlo upočasnen razvoj ploda in novorojenih mladičev (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

### **Dojenje**

Ni znano, če se galantamin izloča v materino mleko, pri doječih materah pa ni bilo opravljenih nobenih raziskav. Zato ženske, ki se zdravijo z galantaminom, ne smejo dojiti.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Galantamin lahko povzroči omotico/vrtoglavico in zaspanost, ki lahko vplivata na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji, še posebno v prvih tednih zdravljenja.

## **4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejši neželeni učinki, opaženi med kliničnim preskušanjem (pogostost  $\geq 5\%$  in dvakrat večja kot pri placebo), so bili slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu,

dispepsija, anoreksija, utrujenost, omotica/vrtoglavica, glavobol, zaspanost in zmanjšanje telesne teže. Slabost, bruhanje in anoreksijo so pogosteje opazili pri ženskah.

Drugi pogosti neželeni učinki, ki so jih opazili med potekom kliničnih preskušanj (pogostost  $\geq 5\%$  in  $\geq$  kot pri placebo), so bili zmedenost, depresija, padci, poškodbe, nespečnost, rinitis in okužba sečil.

Večina teh neželenih učinkov se je pojavila v obdobju titracije. Slabost in bruhanje, najpogostejša neželena učinka, sta v večini primerov trajala manj kot teden dni in sta se pri večini bolnikov pojavila samo enkrat. V teh primerih lahko bolnikom pomagajo antiemetiki in zadosten vnos tekočine.

### Neželeni učinki, ki so jih opazili med kliničnimi preskušanji in po tem, ko je zdravilo že prišlo na tržišče

Pogostnosti pojavljanja so definirane takole: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem/ Razred	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno	Redko	Zelo redko
Infekcijske in parazitske bolezni		Rinitis Okužbe sečil			
Presnovne in prehranske motnje		Anoreksija Zmanjšanje telesne teže		Dehidracija (ki vodi v ledvično insuficienco in odpoved ledvic) Hipokaliemija	
Psihiatrične motnje		Zmedenost Depresija (zelo redko s samomorilnostjo) Nespečnost		Agresivnost Vznemirjenost Halucinacije	
Bolezni živčevja		Omotica/vrtoglavica Somnolenca Sinkopa Tremor	Parestezije	Epileptični napadi	Poslabšanje Parkinsonove bolezni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Tinitus		
Srčne bolezni			Atrijska aritmija Miokardni infarkt Miokardna	Bradikardija (huda)	AV-blok

			ishemija Palpitacije		
Žilne bolezni			Cerebrovaskularno obolenje Tranzitorna ishemična ataka		Hipotenzija
Bolezni prebavil	Bruhanje Slabost	Bolečine v trebuhu Driska Dispepsija			Motnje pri požiranju (disfagija) Krvavitve v prebavilih
Bolezni kože in podkožja				Izpuščaji	Povečano znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			krči v nogah		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Astenija Utrujenost Vročina Glavobol Splošno slabo počutje			
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		Padci Poškodbe			

Nekatere izmed teh neželenih učinkov je mogoče pripisati holinomimetičnim lastnostim galantamina, v nekaterih primerih pa lahko predstavljajo znake ali poslabšanje že prej prisotnih bolezenskih procesov, ki so pri starejši populaciji pogosti.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### Simptomi

Predvidevajo, da so znaki in simptomi znatnega prevelikega odmerjanja galantamina podobni tistim, ki se pojavijo pri prevelikem odmerjanju drugih holinomimetikov. Pri teh učinkih je običajno vključeno osrednje živčevje, parasimpatični živčni sistem in živčno-mišični stik. Poleg mišične oslabelosti ali fascikulacij se lahko pojavijo nekateri ali vsi znaki holinergetične krize: huda slabost, bruhanje, krči v prebavilih, slinjenje, solzenje, uhajanje seča in blata, potenje, bradikardija, hipotenzija, kolaps in konvulzije. Napredujoča mišična oslabelost skupaj s povečano trahealno sekrecijo in bronhospazmom lahko ogroža življenje zaradi prizadetih dihalnih poti.

V postmarketinških poročilih so v povezavi z nenamernim zaužitjem osmih 4 mg tablet (skupno 32 mg) v enem dnevu navajali bradikardijo, podaljšanje intervala Q-T, ventrikularno tahikardijo in "torsades de pointes", skupaj s kratkotrajno izgubo zavesti.

## 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. Priporočljiv je začetni odmerek 0,5 do 1,0 mg intravensko, poznejši odmerki pa se določijo glede na klinični odziv.

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje demence.  
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 alosterično mesto na receptorju. Posledično je pri bolnikih z demenco Alzheimerjevega tipa mogoče doseči povečano aktivnost holineričnega sistema, kar je povezano z izboljšano kognitivno funkcijo.

### Klinične študije

V 5 do 6 mesecev trajajočih s placebom kontroliranih kliničnih raziskavah so učinkoviti odmerki galantamina znašali 16, 24 in 32 mg/dan. Izmed teh odmerkov so za odmerka 16 in 24 mg/dan presodili, da je pri njiju razmerje med koristjo in tveganjem najboljše, zato so ta dva odmerka priporočili kot vzdrževalna odmerka. Učinkovitost galantamina so dokazali z uporabo meritev izida, s katerimi ocenjujejo tri glavne sklope simptomov bolezni, in pa z globalno lestvico: ADAS-Cog (ocena kognitivnih funkcij), DAD in ADCS-ADL-Inventory (meritve 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 izboljšanju ADAS-Cog/11 za najmanj štiri točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, na nespremenjenemu + izboljšanemu (1–4) rezultatu CIBIC-plus ter na nespremenjenemu + izboljšanemu rezultatu DAD/ADL**

	Izboljšanje ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo in nespremenjen + izboljšan CIBIC-plus					
	Sprememba v DAD $\geq 0$ GAL-USA-1 in GAL-INT-1 (6. mesec)			Sprememba v ADCS/ADL oceni $\geq 0$ GAL-USA-10 (5. mesec)		
Zdravljenje	N	n (%) vprašanih	Primerjava s placebom	N	n (%) vprašani	Primerjava s placebom



		oseb	Razlika (95 % CI)	p-vrednost +		h oseb	Razlika (95 % CI)	p-vrednost +
<b>Klasičen ITT</b>								
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
<b>Trad. LOCF*</b>								
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
+ CMH preizkus razlike v primerjavi s placebom.								
* LOCF: Last Observation Carried Forward – zadnje opažanje preneseno naprej.								

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Galantamin je alkalna spojina z ionizacijsko konstanto (pKa 8,2). Je nekoliko lipofilna, porazdelitveni koeficient (Log P) med n-oktanolom/pufersko raztopino (pH 12) znaša 1,09. Topnost v vodi (pH 6) je 31 mg/ml. Galantamin ima tri kiralne centre: S, R, S – oblika je prisotna v naravi. Galantamin se delno presnovi s pomočjo različnih citokromov, v glavnem 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 eno uro, tako po zaužitju tablet kot tudi po zaužitju peroralne raztopine. Absolutna biološka uporabnost galantamina je velika, tj.  $88,5 \pm 5,4$  %. Prisotnost hrane upočasni hitrost absorpcije in zmanjša  $C_{max}$  za približno 25 %, ne vpliva pa na obseg absorpcije (AUC).

#### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve je 175 l. Vezava na plazemske beljakovine je majhna, 18%.

#### Presnova

Do 75 % odmerka galantamina se izloči s pomočjo presnove. *In vitro* študije kažejo, da CYP2D6 sodeluje pri tvorbi O-demetilgalantamina, CYP3A4 pa pri nastajanju N-oksidgegalantamina. Ravni izločanja skupne radioaktivnosti v seču in blatu se pri ljudeh z majhno presnovo CYP2D6 in pri ljudeh z obsežno presnovo CYP2D6 niso razlikovale. V plazmi ljudi z majhno presnovo in v plazmi ljudi z obsežno presnovo je večina radioaktivnosti v vzorcih pripadala nespremenjenemu galantaminu in njegovemu glukuronidu. Po uporabi enkratnega odmerka v plazmi ljudi z majhno presnovo in v plazmi ljudi 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 zaslediti v plazmi bolnikov po dajanju večkratnih odmerkov, vendar pa ni predstavljal več kot 10 % koncentracije galantamina. *In vitro* študije so

pokazale, da je zaviralni potencial galantamina glede na glavne oblike človeškega citokroma P450 zelo majhen.

### *Izločanje*

Koncentracija galantamina v plazmi upada biekspONENTNO, končna razpolovna doba pri zdravih ljudeh pa znaša 7 do 8 ur. Tipični očistek po peroralnem dajanju pri ciljni populaciji je približno 200 ml/min (3,33 ml/s), pri čemer razlike med posamezniki znašajo 30 %, kot je razvidno iz analize populacije. Sedem dni po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 4 mg <sup>3</sup>H-galantamina je 90 do 97 % radioaktivnosti mogoče zaznati v seču, 2,2 do 6,3 % pa v blatu. Po intravenski infuziji in peroralnem dajanju se je 18 do 22 % odmerka izločilo s sečem v 24 urah kot nespremenjeni galantamin, pri čemer je ledvični očistek znašal  $68,4 \pm 22,0$  ml/min ( $1,14 \pm 0,37$  ml/s), kar predstavlja 20 do 25 % skupnega očistka iz plazme.

### *Linearnost odmerkov*

Po večkratnem peroralnem dajanju 12mg in 16mg odmerkov galantamina dvakrat na dan so se najnižje in najvišje 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 opazili kopičenja galantamina v obdobju od 2. do 6. meseca.

## **Značilnosti pri bolnikih**

Podatki iz kliničnih raziskav pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo 30 do 40 % večje kot pri zdravih mladih ljudeh. Na osnovi farmakokinetične 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 CYP2D6 je približno 25 % manjši kot pri ljudeh z obsežno presnovo, vendar znotraj populacije niso opazili bimodalnosti. Zato presnovne značilnosti bolnikov nimajo kliničnega pomena za splošno populacijo.

Farmakokinetika galantamina pri ljudeh z lažjo okvaro jeter (Child-Pughov-a lestvica 5–6) je bila primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih osebah. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7-9) sta se AUC in razpolovna doba 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 zmanjšanim delovanjem ledvic. V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo boleznijo se največja in najmanjša plazemska koncentracija ne povečata pri bolnikih z očistkom kreatinina  $\geq 9$  ml/min (0,15 ml/s). Zato ni pričakovati povečanja pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov in prilagoditev odmerkov ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

## **Povezava med farmakokinetiko/farmakodinamiko**

V obsežnih kliničnih raziskavah v fazi III, pri katerih so uporabljali odmerke 12 in 16 mg dvakrat na dan, niso ugotovili jasne povezave med povprečnimi koncentracijami v plazmi in parametri učinkovitosti (tj. sprememba v ADAS-Cog/11 in CIBIC-plus v 6. mesecu). Ti rezultati kažejo, da je s preučevanimi odmerki mogoče doseči največje učinke. Koncentracije v plazmi pri bolnikih, ki so imeli sinkopo, so se gibale v enakem območju kot pri ostalih bolnikih, ki so prejeli enak odmerek. Izkazalo se je, da je pojavljanje navzee povezano z večjimi najvišjimi plazemskimi koncentracijami (glejte poglavje 4.5).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za ljudi, razen tistih, ki bi jih bilo mogoče pričakovati glede na farmakodinamično delovanje galantamina. Ta predpostavka temelji na običajnih študijah farmakološke varnosti zdravila, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ter kancerogenega potenciala.

Raziskave škodljivih vplivov na razmnoževanje so pokazale blago upočasnitev v razvoju pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so nižji od praga toksičnosti pri brejih samicah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

laktoza monohidrat,  
citronska kislina monohidrat,  
smukec,  
magnezijev stearat,  
koloidni brezvodni silicijev dioksid,  
natrijev karboksimetilškrob.

*Filmska obloga:*

hipromeloza,  
titanov dioksid (E171),  
laktoza monohidrat,  
makrogol,  
triacetin.

4 mg tablete vsebujejo tudi:  
rumeni železov oksid (E172).

8 mg tablete vsebujejo tudi:

rdeči železov oksid (E172),  
eritrozin (E127).

12 mg tablete vsebujejo tudi:  
rdeči železov oksid (E172),  
oranžno FCF (E110).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

**4 mg in 8 mg filmsko obložene tablete**  
21 mesecev.

**12 mg filmsko obložene tablete**  
1 leto.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Galantamin Lek 4 mg filmsko obložene tablete

Alu/Alu pretisni omot: 10, 14, 20, 56 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilenskim pokrovčkom: 60 filmsko obloženih tablet.

Galantamin Lek 8 mg filmsko obložene tablete

Alu/Alu pretisni omot: 14, 20, 30, 56, 60 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilenskim pokrovčkom: 60 filmsko obloženih tablet.

Galantamin Lek 12 mg filmsko obložene tablete

Alu/Alu pretisni omot: 14, 20, 30, 56, 60, 112 ali 168 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**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

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

5363-I-66/08 (4mg)

5363-I-67/08 (8mg)

5363-I-68/08 (12mg)

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

9. 1. 2008

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6.8.2007