

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alegant 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Alegant 16 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Alegant 24 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 8 mg kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 8 mg galantamina (v obliki bromida).
Ena 16 mg kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 16 mg galantamina (v obliki bromida).
Ena 24 mg 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: bela, neprozorna, trda želatinska kapsula velikosti 2, ki vsebuje eno okroglo, obojestransko izbočeno, 8-mg tableto s podaljšanim sproščanjem.

16 mg: svetlo rožnata, neprozorna, trda želatinska kapsula velikosti 2, ki vsebuje dve okrogli, obojestransko izbočeni, 8-mg tableti s podaljšanim sproščanjem.

24 mg: oranžna, neprozorna, trda želatinska kapsula velikosti 2, ki vsebuje tri okrogle, obojestransko izbočene, 8-mg tablete s podaljšanim sproščanjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alegant je indicirano za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude demence Alzheimerjevega tipa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred uvedbo zdravljenja

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

Odmerjanje

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 8 mg na dan, ki ga bolnik jemlje prve 4 tedne zdravljenja.

Vzdrževalni odmerek

- Prve tri mesece po uvedbi zdravljenja je treba prenašanje in odmerjanje galantamina redno vrednotiti. Kasneje je treba klinično korist galantamina in bolnikovo prenašanje zdravila redno vrednotiti v skladu s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Vzdrževalno zdravljenje z galantaminom lahko traja vse dokler zdravljenje bolniku koristi in bolnik zdravljenje prenaša. O prekinitvi zdravljenja z galantaminom je treba razmisliti, če terapevtski učinek izzveni, ali če bolnik zdravljenja ne prenaša.
- Začetni vzdrževalni odmerek je 16 mg na dan. Bolnik mora začetni vzdrževalni odmerek 16 mg na dan jemati vsaj 4 tedne.
- Pri posameznem bolniku, pri katerem se po ustreznem vrednotenju izkaže klinična korist, bolnik pa zdravilo dobro prenaša, se vzdrževalni odmerek lahko poveča na 24 mg na dan.

- Pri bolniku, pri katerem na odmerek 24 mg na dan ni večjega odziva ali bolnik tega odmerka ne prenaša, je treba odmerek zmanjšati na 16 mg na dan.
- Pri nenadni prekinitvi zdravljenja (npr. priprava na kirurški poseg) ne pride do povratnega ("rebound") odziva.

Prehod na zdravljenje z zdravilom Alegant kapsule s podaljšanim sproščanjem iz zdravljenja z galantaminom v obliki tablet ali peroralne raztopine

Priporočeno je, da bolnik jemlje enak skupni dnevni odmerek galantamina. Pri prehodu na režim odmerjanja enkrat na dan naj bolnik zvečer vzame zadnji odmerek galantamina v obliki tablet ali peroralne raztopine, naslednje jutro pa naj začne jemati zdravilo Alegant kapsule s podaljšanim sproščanjem v odmerku enkrat na dan.

Posebne populacije

Okvara jeter ali ledvic

Pri bolnikih, ki imajo zmerno do hudo okvaro jeter ali ledvic, se koncentracije galantamina v plazmi lahko povečajo. Na osnovi podatkov farmakokinetičnega modeliranja je pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter priporočljivo, da se zdravljenje uvede z eno 8-mg kapsulo s podaljšanim sproščanjem, ki jo bolnik en teden jemlje enkrat na dan vsak drugi dan, po možnosti zjutraj. Bolnik nato nadaljuje zdravljenje z odmerkom 8 mg enkrat na dan štiri tedne. Pri teh bolnikih dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u, večja od 9) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim od 9 ml/min (0,15 ml/s), odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek, manjši od 9 ml/min) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Pri bolnikih, ki se zdravijo z močnimi zaviralci CYP2D6 ali CYP3A4, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Galantamin ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Bolnik naj Alegant kapsule s podaljšanim sproščanjem jemlje enkrat na dan zjutraj, najbolje skupaj s hrano. Kapsulo mora pogoltniti celo, skupaj z nekaj tekočine. Kapsul ne sme žvečiti ali zdrobiti. Bolniki, ki imajo težave s požiranjem, lahko preidejo na zdravljenje z galantaminom v obliki peroralne raztopine.

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 pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u, večja od 9) ali hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek, manjši od 9 ml/min) podatkov o uporabi galantamina ni na voljo, je uporaba galantamina pri teh skupinah bolnikov kontraindicirana. Uporaba galantamina je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo sočasno resno okvaro delovanja ledvic in jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Alegant je indicirana 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 dveletnih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s t.i. blago kognitivno okvaro (blažja oblika okvare spomina, ki ne izpolnjuje kriterijev za Alzheimerjevo demenco), zdravljenje z galantaminom ni upočasnilo upada kognitivnih sposobnosti ali

zmanjšalo kliničnega prehoda v demenco. V skupini, ki je prejela galantamin, je bila umrljivost statistično značilno večja kot v skupini, ki je prejela placebo (galantamin: 14/1.026 [1,4 %], placebo: 3/1.022, [0,3 %]). Vzroki smrti so bili različni. Pri bolnikih, ki so jemali galantamin, je bila približno polovica smrti posledica različnih vaskularnih dogodkov (miokardni infarkt, možganska kap ali nenadna smrt). Pomen teh ugotovitev za zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo demenco ni znan. Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so bile izvedene primerjalne študije s placebom, ki pa so trajale le 6 mesecev. Pri bolnikih, ki so v teh študijah prejeli galantamin, niso poročali o večji umrljivosti. Diagnozo Alzheimerjeve demence mora postaviti izkušen zdravnik v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z galantaminom mora potekati pod zdravniškim nadzorom, uvede pa se ga lahko le, če ima bolnik na voljo osebo, ki bo redno nadzirala jemanje zdravila. Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo hujšajo. Zdravljenje z zaviralci holinesteraze, vključno z galantaminom, je bilo pri teh bolnikih povezano z izgubo telesne mase. Med zdravljenjem je treba nadzirati telesno maso bolnika.

Galantamin je treba uporabljati previdno v naslednjih primerih:

Srčne bolezni

Holinomimetiki imajo zaradi farmakološkega delovanja lahko vagotonične učinke na srčno frekvenco (npr. bradikardija). Možnost tovrstnega delovanja je lahko še posebej pomembna pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla ali z drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja oziroma pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki pomembno upočasnijo srčno frekvenco, kot so digoksin in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in pri bolnikih s porušenim elektrolitskim ravnovesjem (npr. hiperkaliemija, hipokaliemija).

Pri predpisovanju galantamina bolnikom s srčnožilnimi boleznimi, npr. takoj po miokardnem infarktu, pri novo odkriti atrijski fibrilaciji, srčnem bloku druge ali višje stopnje, nestabilni angini pectoris ali kongestivnem srčnem popuščanju, še posebej razredih III – IV po klasifikaciji NYHA (*New York Heart Association*), je potrebna previdnost.

Analiza združenih podatkov, zbranih v s placebom nadzorovanih študijah je pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, pokazala večjo pojavnost nekaterih neželenih srčnožilnih dogodkov (glejte poglavje 4.8).

Bolezni prebavil

Bolnike z večjim tveganjem za razvoj želodčne razjede, npr. bolniki z anamnezo ulkusne bolezni ali bolniki, ki so nagnjeni k tem boleznim, vključno s tistimi, ki se sočasno zdravijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je treba nadzirati glede pojava simptomov. Pri bolnikih z obstrukcijo prebavil in bolnikih, ki okrevajo po kirurškem posegu na prebavilih, uporaba galantamina ni priporočljiva.

Bolezni živčevja

Obstaja prepričanje, da lahko holinomimetiki povzročijo konvulzije, vendar pa so konvulzije lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. V redkih primerih se lahko zaradi povečanja holinergičnega tonusa poslabšajo simptomi Parkinsonove bolezni.

Analiza združenih podatkov, zbranih v s placebom nadzorovanih študijah je pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, pokazala občasen pojav nekaterih možganskožilnih dogodkov (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri predpisovanju galantamina bolnikom z možganskožilnimi boleznimi.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Bolnikom s hudo astmo ali z obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi in bolnikom, ki imajo aktivno okužbo pljuč (npr. pljučnica), je treba holinomimetike predpisovati previdno.

Bolezni sečil

Pri bolnikih z obstrukcijo sečil in bolnikih, ki okrevajo po kirurškem posegu na sečnem mehurju, uporaba galantamina ni priporočljiva.

Kirurški in drugi medicinski posegi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Galantamina se zaradi njegovega mehanizma delovanja ne sme uporabljati sočasno z drugimi holinomimetiki, kot so ambenonij, donepezil, neostigmin, piridostigmin, rivastigmin ali sistemsko uporabljen pilokarpin. Galantamin lahko zavira učinke antiholinergikov. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z antiholinergiki, kot je atropin, obstaja tveganje za povečanje učinka galantamina. Kot pri drugih holinomimetikih je možna farmakodinamična interakcija z zdravili, ki pomembno zmanjšajo srčno frekvenco, kot so digoksin, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov in amiodaron. Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki lahko povzročijo *torsades de pointes*. V takih primerih je treba razmisliti o EKG-ju.

Galantamin lahko kot holinomimetik 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 za pojav klinično pomembnih interakcij je majhna, vendar pa je pojav znatnih interakcij pri posameznih bolnikih lahko klinično pomemben.

Pri sočasnem jemanju skupaj s hrano se hitrost absorpcije galantamina zmanjša, vendar pa hrana ne vpliva na obseg absorpcije. Da bi se tveganje za pojav holinergičnih neželenih učinkov zmanjšalo, je priporočljivo, da bolnik zdravilo Alegant jemlje skupaj s hrano.

Druga zdravila, ki vplivajo na presnovo galantamina

Formalne študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pokazale za približno 40 % večjo biološko uporabnost galantamina pri sočasnem zdravljenju s paroksetinom (močan zaviralec CYP2D6), za 30 % večjo pri sočasnem zdravljenju s ketokonazolom in za 12 % večjo pri sočasnem zdravljenju z eritromicinom (oba zaviralca CYP3A4). Med uvedbo zdravljenja z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. kinidin, paroksetin ali fluoksetin) ali CYP3A4 (npr. ketokonazol ali ritonavir) so holinergični neželeni učinki, predvsem slabost in bruhanje, lahko pogostejši. V takšnih primerih se lahko na osnovi tega, kako bolnik prenaša zdravilo, razmisli o zmanjšanju vzdrževalnega odmerka galantamina (glejte poglavje 4.2).

Uporaba memantina, antagonista receptorjev NMDA (N-metil-D-aspartat), v odmerku 10 mg enkrat na dan 2 dni in nato v odmerku 10 mg dvakrat na dan 12 dni, ni vplivala na farmakokinetiko galantamina v stanju dinamičnega ravnovesja (pri uporabi galantamina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem v odmerku 16 mg enkrat na dan).

Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil

Galantamin v terapevtskih odmerkih 24 mg na dan ni vplival na kinetiko digoksina, čeprav so farmakodinamične interakcije možne (glejte tudi farmakodinamične interakcije).

Galantamin v terapevtskih odmerkih 24 mg na dan ni vplival na kinetiko in protrombinski čas varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu galantamin, 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, če se galantamin izloča v materino mleko. Pri doječih materah študije niso bile izvedene, zato ženske, ki se zdravijo z galantaminom, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Galantamin ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Simptomi vključujejo omotico in somnolenco, še posebej v prvih tednih po uvedbi zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

V tabeli v nadaljevanju so prikazani podatki iz sedmih s placebom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj galantamina (n = 4.457), petih odprtih kliničnih preskušanj galantamina (n = 1.454) in spontanih poročil v obdobju trženja.

Neželena učinka zdravila, o katerih so poročali najpogosteje, sta bila slabost (25 %) in bruhanje (13 %). Pojavila sta se predvsem v obdobju titracije odmerka, večinoma trajala manj kot teden dni in se pri večini bolnikov pojavila le enkrat. V takšnih primerih je koristno predpisati antiemetike in zagotoviti zadosten vnos tekočine.

V randomiziranem, 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 galantamina v obliki tablet.

Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Neželeni učinek				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit, anoreksija	dehidracija		
Psihiatrične motnje		halucinacije, depresija	vidne halucinacije, slušne halucinacije		
Bolezni živčevja		sinkopa, omotica, tremor, glavobol, zaspanost, letargija	parestezija, paragevzija, hipersomnija		
Očesne bolezni			zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus		
Srčne bolezni		bradikardija	supraventrikularne ekstrasistole, atrioventrikularni blok prve stopnje, sinusna bradikardija, palpitanje		

Organski sistem	Neželeni učinek				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, zardevanje		
Bolezni prebavil	bruhanje, slabost	bolečina v trebuhu, bolečina, omejena na zgornji del trebuha, driska, dispepsija, neugodje v želodcu, neugodje v trebuhu	siljenje na bruhanje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatitis	
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	oslabeledost mišic		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, astenija, splošno slabo počutje			
Preiskave		zmanjšanje telesne mase	povečane vrednosti jetrnih encimov		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padci			

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi znatno prevelikega odmerka galantamina so predvidoma 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 slabost, bruhanje, krči v prebavilih, slinjenje, solzenje, uhajanje seča in blata, znojenje, bradikardija, hipotenzija, kolaps in konvulzije. Naraščajoča mišična oslabeledost skupaj s trahealno hipersekrecijo in z bronhospazmom lahko privede do življenjsko nevarne obstrukcije dihalnih poti.

Poročila v obdobju trženja v povezavi z nenamernim prevelikim odmerjanjem galantamina navajajo *torsades de pointes*, podaljšanje intervala Q-T, bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in kratkotrajno

izgubo zavesti. V enem primeru, v katerem je prevelik odmerek galantamina znan, je bolnik v enem dnevu vzel osem 4-mg tablet galantamina (skupaj 32 mg).

V dveh drugih primerih nenamernega zaužitja 32 mg (slabost, bruhanje in suha usta; slabost, bruhanje in bolečine v prsnem košu pod prsnico) in v enem primeru zaužitja 40 mg (bruhanje) je bil potreben kratek sprejem v bolnišnico zaradi opazovanja, bolniki pa so kasneje popolnoma okrevali. Pri bolniku, ki je imel predpisan odmerek 24 mg na dan in je v preteklih dveh letih že imel halucinacije, zdaj pa je pomotoma 34 dni prejemal odmerek 24 mg dvakrat na dan, so se pojavile halucinacije, ki so zahtevale sprejem na zdravljenje v bolnišnico. 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 znojenju, bruhanju, bradikardiji in skorajšnji sinkopi, zaradi česar je bilo potrebno zdravljenje v bolnišnici. Pri tem bolniku so simptomi izzveneli v 24 urah.

Zdravljenje

Kot v vseh primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi. V hudih primerih se kot splošen antidot za holinomimetike lahko uporabi antiholinergike, kot je atropin. Priporočeni začetni odmerek je 0,5 do 1 mg intravensko, kasnejši odmerki pa so odvisni od kliničnega odziva.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Galantamin, terciarni alkaloid, je selektivni, kompetitivni in reverzibilni zaviralec acetilholinesteraze. Poleg tega pa galantamin tudi okrepi intrinzično delovanje acetilholina na nikotinske receptorje, verjetno z vezavo na alosterično mesto na receptorju. Posledično se poveča aktivnost holinergičnega sistema, ki je povezana z izboljšano kognitivno funkcijo, pri bolnikih z demenco Alzheimerjevega tipa.

Klinična preskušanja

Galantamin je bil prvotno razvit v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem za uporabo dvakrat na dan. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, ki so trajala 5 do 6 mesecev, so ugotavljali učinkovitost odmerkov galantamina 16, 24 in 32 mg na dan. Pri odmerkih 16 in 24 mg na dan je bilo razmerje med koristjo in tveganjem najboljšo, zato so ta dva odmerka priporočili kot vzdrževalna odmerka. Učinkovitost galantamina so prikazali z uporabo meril, ki ocenjujejo tri glavne sklope simptomov bolezni in 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 CIBIC-plus (globalna ocena neodvisnega zdravnika, zasnovana na kliničnem pogovoru z bolnikom in negovalcem).

Skupna analiza odziva na zdravljenje, ki temelji na izboljšanju rezultata ADAS-cog/11 za vsaj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, na nespremenjenem + izboljšanem rezultatu CIBIC-plus (1–4) in na nespremenjenem + izboljšanem rezultatu DAD/ADL. Glejte tabelo v nadaljevanju.

Izboljšanje rezultata ADAS-cog/11 za vsaj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo in nespremenjen + izboljšan rezultat CIBIC-plus		
Zdravljenje	Sprememba DAD \geq 0 GAL-USA-1 in GAL-INT-1 (6. mesec)	Sprememba ADCS/ADL-Inventory \geq 0 GAL-USA-10 (5. mesec)

	n	n (%) bolnikov z odzivom	Primerjava s placebom		n	n (%) bolnikov z odzivom	Primerjava s placebom	
			Razlika (95 % IZ ^a)	p- vrednost [†]			Razlika (95 % IZ ^a)	p- vrednost [†]
<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: analiza vseh vključenih in randomiziranih bolnikov (“ <i>Intent To Treat</i> ”) [†] CMH test razlike v primerjavi s placebom (<i>Cohran-Mantel-Haenzel analysis</i>) * LOCF: prenos zadnje opažene vrednosti naprej (“ <i>Last Observation Carried Forward</i> ”) ^a IZ: interval zaupanja								

Učinkovitost galantamina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem so proučevali v randomiziranem dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju GAL-INT-10, ki je trajalo 6 mesecev. V tem preskušanju so uporabili prilagodljiv režim odmerjanja 16 ali 24 mg na dan, odmerke pa so povečevali v 4-tedenskih presledkih. Pozitivno kontrolno skupino 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 so bili sočasni primarni kriteriji učinkovitosti ter na podlagi rezultatov na lestvicah ADCS-ADL in NPI, ki so bili sekundarni opazovani dogodki. Galantamin v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem (Gal-PR) je pokazal statistično pomembno izboljšanje rezultata z lestvico ADAS-cog/11 v primerjavi s placebom, ni pa bilo statistično pomembnih razlik pri rezultatu 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 vsaj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, na nespremenjenem + izboljšanem skupnem rezultatu ADL (≥ 0) ter na ne slabšem rezultatu CIBIC-plus (1-4). Glejte tabelo v nadaljevanju.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p-vrednost (Gal-PR* vs. 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				

Rezultati 26-tedenskega, dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja, v katerega so bili vključeni bolniki z vaskularno demenco ter bolniki z Alzheimerjevo boleznijo in sočasno možganskožilno boleznijo ("mešana demenca"), so pokazali, da se je pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo in s sočasno možganskožilno boleznijo simptomatski učinek galantamina ohranil (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 klinične koristi zdravljenja z galantaminom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Splošne lastnosti galantamina

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost galantamina je velika in znaša $88,5 \pm 5,4$ %. Galantamin kapsule s podaljšanim sproščanjem so glede na vrednost AUC_{24ur} in vrednost C_{min} bioekvivalentne tabletam s takojšnjim sproščanjem v odmerku dvakrat na dan. Vrednost C_{max} je dosežena po 4,4 ure in je za približno 24 % manjša kot pri tabletah. Hrana nima pomembnega učinka na vrednost AUC kapsul s podaljšanim sproščanjem. Pri uporabi kapsul po obroku se je vrednost C_{max} povečala za približno 12 %, vrednost T_{max} pa podaljšala 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, 18 %.

Biotransformacija

Do 75 % odmerka galantamina se izloči s pomočjo presnove. Študije *in vitro* kažejo, da CYP2D6 sodeluje pri tvorbi O-demetilgalantamina, CYP3A4 pa pri nastanku N-oksida galantamina. Skupne vrednosti izločenega z radioaktivnim izotopom označenega galantamina v seču in blatu se med osebami s slabo in osebami z dobro presnovo CYP2D6 niso razlikovale. V plazmi oseb z dobro in oseb s slabo presnovo gre večina radioaktivnosti na račun nespremenjenega galantamina in njegovega glukuronida. Pri uporabi enkratnega odmerka v plazmi oseb s slabo in oseb z dobro presnovo niso našli nobenega aktivnega presnovka galantamina (norgalantamin, O-demetilgalantamin in O-demetil-norgalantamin) v nekonjugirani obliki. Norgalantamin so zasledili v plazmi bolnikov pri uporabi večkratnih odmerkov, vendar pa ni predstavljal več kot 10 % vrednosti galantamina. Študije *in vitro* so pokazale, da je inhibicijski potencial galantamina za glavne oblike humanega citokroma P450 zelo majhen.

Izločanje

Plazemska koncentracija galantamina upada biekspONENTNO, končni razpolovni čas pri zdravih osebah pa je 8 do 10 ur. Tipičen peroralni očistek pri ciljni populaciji je približno 200 ml/min, pri čemer je razlika med posamezniki 30 %, kot je razvidno iz populacijske analize tablet s takojšnjim sproščanjem. Sedem dni po enkratnem peroralnem odmerku 4 mg 3H -galantamina se s sečem izloči od 90 do 97 % z radioaktivnim izotopom označenega galantamina, z blatom pa od 2,2 do 6,3 %. Po intravenski infuziji in peroralni uporabi galantamina se je v 24 urah od 18 do 22 % odmerka izločilo s sečem v nespremenjeni obliki, z ledvičnim očistkom $68,4 \pm 22,0$ ml/min, kar predstavlja 20 do 25 % skupnega plazemskega očistka.

Linearnost odmerkov

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

Lastnosti pri bolnikih

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo za od 30 do 40 % večje kot pri zdravih mlajših osebah, predvsem zaradi starosti in zmanjšanega ledvičnega delovanja. Na osnovi farmakokinetične analize populacije je očistek pri ženskah za 20 % manjši kot pri moških. Pri osebah s slabo presnovo CYP2D6 je očistek galantamina za približno 25 % manjši kot pri osebah z dobro presnovo, vendar pa bimodalnosti v populaciji niso zasledili. Presnovni status bolnika tako nima kliničnega pomena za splošno populacijo. Pri osebah z blago okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u 5 do 6) je bila farmakokinetika galantamina primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih osebah. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u 7 do 9) sta se vrednost AUC in razpolovni čas galantamina povečala za približno 30 % (glejte poglavje 4.2).

V študiji pri osebah z okvaro ledvic so opazili, da se izločanje galantamina zmanjšuje z zmanjševanjem kreatininskega očistka. V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo boleznijo se pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≥ 9 ml/min največja in najmanjša plazemska koncentracija nista povečali. Ker večje pogostnosti neželenih učinkov ni pričakovati, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V obsežnih preskušanjih III. faze pri uporabi odmerkov 12 in 16 mg dvakrat na dan niso opazili povezave med povprečnimi koncentracijami v plazmi in parametri za ugotavljanje učinkovitosti (t.j. spremembo rezultata ADAS-cog/11 in CIBIC-plus v 6. mesecu).

Pri bolnikih, ki so doživeli sinkopo, so bile koncentracije v plazmi 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 se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazale manjšo upočasnitev razvoja pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so bili manjši od praga toksičnosti za breje samice.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule (tablete s podaljšanim sproščanjem)

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
etilceluloza
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

8 mg:
želatina
titanov dioksid (E171)

16 mg:
želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

24 mg:
želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
eritrozin (E127)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

prozorni PVC/PE/PVDC - aluminij pretisni omot

Velikosti pakiranja:

8 mg: 28, 56, 84 ali 90 kapsul s podaljšanim sproščanjem
16 mg: 28, 56, 84 ali 90 kapsul s podaljšanim sproščanjem
24 mg: 28, 56, 84 ali 90 kapsul s podaljšanim sproščanjem

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

PharmaSwiss d.o.o., Ljubljana
Wolfova ulica 1
1000 Ljubljana
Slovenija

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

8 mg: 5363-I-752/13
16 mg: 5363-I-753/13
24 mg: 5363-I-754/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.04.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA
16.01.2013