

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Galantamin Teva 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Galantamin Teva 16 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Galantamin Teva 24 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 8 mg kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje do 87,17 mg saharoze.
Ena 16 mg kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje do 174,34 mg saharoze.
Ena 24 mg kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje do 261,51 mg saharoze.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

- 8 mg: trda želatinska kapsula, napolnjena z belimi do skoraj belimi peletami, z belo kapico in telesom ter vtisnjenima napisoma
93
5532
- 16 mg: trda želatinska kapsula, napolnjena z belimi do skoraj belimi peletami, z marelično kapico in telesom ter vtisnjenima napisoma
93
5533
- 24 mg: trda želatinska kapsula, napolnjena z belimi do skoraj belimi peletami, s svetlo oranžno kapico in telesom ter vtisnjenima napisoma
93
5534

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Galantamin je indiciran pri odraslih za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude demence Alzheimerjevega tipa.

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejše osebe

Pred začetkom zdravljenja

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

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 8 mg na dan; 4 tedne.

Vzdrževalni odmerek

- Prenašanje in odmerjanje galantamina je treba redno preverjati, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Pozneje je treba klinično korist galantamina in bolnikovo prenašanje zdravila ponovno preverjati v rednih časovnih razmikih, skladno z veljavnimi kliničnimi smernicami. Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje tako dolgo, dokler je zdravilni učinek ugoden in dokler bolnik zdravljenje prenaša. O prenehanju zdravljenja z galantaminom je treba razmisliti, ko dokazov o zdravilnem učinku ni več, ali v primeru, če bolnik zdravljenja ne prenaša.
- Začetni vzdrževalni odmerek je 16 mg/dan in bolnikom je treba odmerek 16 mg/dan 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/dan.
- Če posamezni bolniki odmerka 24 mg/dan ne prenašajo dobro ali če se nanj ne odzivajo bolje, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na 16 mg/dan.
- Po nenadni prekinitvi zdravljenja (npr. pri pripravah na kirurški poseg) ni povratnega učinka.

Prehod s tablet ali peroralne raztopine galantamina na kapsule s podaljšanim sproščanjem

Priporočeno je, da bolniki dobivajo enak skupni dnevni odmerek galantamina. Bolniki naj ob prehodu na odmerjanje enkrat na dan vzamejo zadnji odmerek tablet ali peroralne raztopine galantamina zvečer, nato pa naslednje jutro začnejo jemati kapsule s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan.

Pediatrična populacija

Galantamin ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji.

Bolniki z okvaro jeter in ledvic

Koncentracije galantamina v plazmi so lahko povečane pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ali ledvic.

Pri bolnikih z zmerno okvarjeno funkcijo jeter se na podlagi farmakokinetičnega modeliranja priporoča, da odmerjanje začnemo z 8 mg kapsulo s podaljšanim sproščanjem enkrat vsak drugi dan, najbolje zjutraj, za en teden. Zdravljenje nadaljujemo 4 tedne z 8 mg kapsulo enkrat na dan. Pri teh bolnikih dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pughovi lestvici večja od 9) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerkov.

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, večjim od 9 ml/min, odmerkov ni potrebno prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina, manjši od 9 ml/min), je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Odmerki za bolnike, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6 ali CYP3A4, se lahko po potrebi zmanjšajo (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo Galantamin Teva je treba jemati enkrat na dan zjutraj, najbolje s hrano. Bolnik naj kapsulo pogoltne celo z nekaj tekočine. Kapsule se ne smejo 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 okvaro jeter (ocena po Child-Pughovi lestvici večja od 9) in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina, manjši kot 9 ml/min), je zdravilo pri teh skupinah bolnikov kontraindicirano. Uporaba galantamina je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo hkrati izrazito disfunkcijo ledvic in jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba galantamina je indicirana za bolnike z blago do zmerno hudo demenco Alzheimerjevega tipa. Pri bolnikih z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami motenj spomina koristen učinek galantamina ni dokazan. V dveh dvehletnih kliničnih preskušanjih pri posameznikih s tako imenovano blago kognitivno okvaro (blage oblike motenj spomina, ki ne izpolnjujejo meril Alzheimerjeve demence) zdravljenje z galantaminom ni upočasnilo upada kognitivnih sposobnosti ali zmanjšalo prehoda v demenco. V skupini, ki je dobivala galantamin, je bila smrtnost statistično značilno višja kot v skupini, ki je dobivala placebo, in sicer 14/1026 (1,4 %) pri bolnikih, ki so dobivali galantamin, in 3/1022 (0,3 %) pri tistih, ki so dobivali placebo. Vzroki smrti so bili različni. Pri bolnikih, ki so dobivali galantamin, je bila približno polovica smrti posledica različnih žilnih vzrokov (miokardni infarkt, možganska kap in nenadna smrt). Pomen teh odkritij za zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo demenco ni znan. Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so opravili študije s placebom, ki so trajale samo 6 mesecev. V teh študijah v skupini, ki je dobivala galantamin, niso opazili povečane smrtnosti.

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

Bolnikom z Alzheimerjevo boleznijo se lahko zmanjša telesna masa. Zdravljenje z zaviralci holinesteraze, vključno z galantaminom, je bilo pri teh bolnikih povezano z zmanjšanjem telesne mase, zato je treba med zdravljenjem nadzorovati njihovo telesno maso.

Tako kot ostale holinomimetike, je treba galantamin predpisovati previdno v naslednjih primerih:

Bolezni srca

Zaradi svojega farmakološkega delovanja imajo holinomimetiki lahko vagotonično delovanje na srčno frekvenco (na primer bradikardija). Možnost tovrstnega delovanja je lahko še posebej pomembna pri bolnikih s sindromom bolezni sinusnega vozla ali z drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

oziroma pri tistih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki močno zmanjšajo srčno frekvenco, kot so digoksin in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ter pri bolnikih s porušenim ravnovesjem elektrolitov (npr. hiperkaliemijo, hipokaliemijo).

Pri predpisovanju galantamina bolnikom s srčnožilnimi boleznimi, npr. v obdobju takoj po miokardnem infarktu, pri novo odkriti atrijski fibrilaciji, srčnem bloku druge ali višje stopnje, nestabilni angini pectoris ali kongestivnem srčnem popuščanju, še posebej pri skupinah III–IV po klasifikaciji NYHA, je potrebna previdnost.

V analizi združenih podatkov, zbranih v s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, so ugotovili povečano pojavljanje določenih neželenih srčnožilnih dogodkov (glejte poglavje 4.8).

Bolezni prebavil

Bolnike, pri katerih obstaja povečano 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 nadzorovati in biti pozorni na pojavljanje simptomov. Uporaba galantamina se ne priporoča pri bolnikih z obstrukcijo prebavil ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na prebavilih.

Bolezni živčevja

Domnevajo, da holinomimetiki lahko povzročijo epileptične napade, krči pa so lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. V redkih primerih lahko povečanje holinergičnega tonusa poslabša simptome Parkinsonove bolezni.

Pri analizi združenih podatkov s placebom nadzorovanih študij pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, so občasno opazili pojav možganskožilnih dogodkov (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 predpisovati previdno pri bolnikih, ki imajo v anamnezi hudo astmo, obstruktivno bolezen pljuč ali aktivne okužbe pljuč (npr. pljučnico).

Bolezni sečil

Uporaba galantamina se ne priporoča pri bolnikih z obstrukcijo pretoka urina, ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na sečnem mehurju.

Kirurški in medicinski posegi

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

Pomožna snov

Zdravilo Galantamin Teva vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Zaradi njegovega mehanizma delovanja galantamina ne smemo dajati sočasno z drugimi holinomimetiki (npr. ambenonijem, donepezilom, neostigminom, piridostigminom, rivastigminom ali sistemsko uporabljenim pilokarpinom). Galantamin lahko zavira delovanje antiholinergičnih zdravil. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z antiholinergičnimi zdravili, npr. atropinom, obstaja tveganje za povečanje učinka galantamina. Možna je farmakodinamična interakcija z zdravili, ki značilno zmanjšajo srčno frekvenco, na primer z digoksinom, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nekaterimi zaviralci kalcijevih kanalčkov in amiodaronom. Previdnost je potrebna pri zdravljenih, ki lahko povzročijo *torsades de pointes*. V takih primerih je potrebno razmisliti o EKG-ju.

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

Farmakokinetične interakcije

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

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

Druga zdravila, ki vplivajo na presnovo galantamina

Študije medsebojnega učinkovanja zdravil so pokazale povečanje biološke uporabnosti galantamina za približno 40 % med sočasnim zdravljenjem s paroksetinom (močnim zaviralcem izoencima CYP2D6), za 30 % med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom in za 12 % med sočasnim zdravljenjem z eritromicinom (oba sta zaviralca izoencima CYP3A4). Zato so lahko pri bolnikih ob uvedbi zdravljenja z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. kinidinom, paroksetinom ali fluoksetinom) ali CYP3A4 (npr. ketokonazolom ali ritonaviro) pogostejši holinergični neželeni učinki, zlasti navzea in bruhanje. V takih primerih lahko bolniku po potrebi zmanjšamo vzdrževalni odmerek galantamina, odvisno od tega, kako ga prenaša (glejte poglavje 4.2).

Memantin, ki je antagonist receptorjev za *N*-metil-*D*-aspartat (NMDA), pri odmerjanju 10 mg enkrat na dan, ki je trajalo dva dni, temu pa je sledilo odmerjanje 10 mg dvakrat na dan, ki je trajalo 12 dni, ni imel učinka na farmakokinetiko galantamina (v obliki 16 mg kapsul galantamina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil

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

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za galantamin ni na voljo kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih so pokazale škodljiv 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 tudi pri ljudeh; študij pri doječih ženskah niso opravili. Galantamina se med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Galantamin ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med simptomi sta omotica in zaspanost, zlasti v prvih tednih po začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Spodnja preglednica prikazuje podatke zbrane za galantamin v sedmih placebo kontroliranih, dvojno slepih kliničnih študijah (N=4457), v petih kliničnih študijah (N=1454) in spontanih poročilih po prihodu zdravila na trg. Najpogosteje opisana neželena učinka na zdravilo sta bila navzea (25 %) in bruhanje (13 %), ki sta se v glavnem pojavila v obdobju titracije odmerka, v večini primerov sta trajala manj kot teden dni in pri večini bolnikov sta se pojavila samo enkrat. V teh primerih lahko bolnikom pomagajo antiemetiki in zadosten vnos tekočine.

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

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti kot sledi: 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 ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek zdravila				
	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		

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

Organski sistem	Neželeni učinek zdravila				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni živčevja		omotica zaspanost sinkopa tremor glavobol letargija	parestezije disgevizija hipersomnija epileptični napadi*		
Očesne bolezni			meglen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus		
Srčne bolezni		bradikardija	supraventrikularne ekstrasistole atrioventrikularni blok prve stopnje sinusna bradikardija palpitacije		
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija rdečica		
Bolezni prebavil	bruhanje navzea	bolečina v trebuhu bolečina v zgornjem delu trebuha driska dispepsija neprijeten občutek v želodcu neprijeten občutek v trebuhu	bljuvanje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatitis	
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	mišična šibkost		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija utrujenost splošno slabo počutje			

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

Organski sistem	Neželeni učinek zdravila				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Preiskave		zmanjšanje telesne mase	povišanje ravni jetrnih encimov		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec			

* Učinki skupine zdravil, poročani pri jemanju zaviralcev acetilholinesteraze, zdravil za zdravljenje demence, vključujejo konvulzije/epileptične napade (glejte poglavje 4.4 Bolezni živčevja).

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, parasimpatični živčni sistem in živčnomišični stik. Poleg mišične šibkosti ali fascikulacij se lahko pojavijo nekateri ali vsi znaki holinergetične krize: huda navzea, bruhanje, gastrointestinalni krči, slinjenje, soljenje, uhajanje urina in blata, potenje, bradikardija, hipotenzija, kolaps in konvulzije. Naraščajoča mišična šibkost skupaj s povečano trahealno sekrecijo in bronhospazmom lahko vodi do obstrukcije vitalnih dihalnih poti.

V poročilu v obdobju trženja so v povezavi z nenamernim prevelikim odmerjanjem galantamina poročali o *Torsade de pointes*, podaljšanju intervala Q-T, bradikardiji, ventrikularni tahikardiji in kratkotrajni izgubi zavesti. V enem primeru, kjer je znana velikost odmerka, je bolnik v enem dnevu zaužil osem 4 mg tablet galantamina (skupaj 32 mg).

Dva dodatna primera nenamernega zaužitja 32 mg galantamina (navzea, bruhanje in suha usta; navzea, bruhanje in substernalne bolečine v prsnem košu) in en primer zaužitja 40 mg zdravila (bruhanje), so vodili do kratke hospitalizacije z namenom opazovanja bolnikov, ki so potem popolnoma okrevali. Pri bolniku, ki je imel predpisan odmerek 24 mg/dan in je v preteklih dveh letih že imel halucinacije, in je pomotoma 34 dni dobival odmerek 24 mg dvakrat na dan, so se pojavile halucinacije, zaradi katerih je bil sprejet v bolnišnico. Pri drugem bolniku, ki je imel predpisan odmerek 16 mg/dan peroralne raztopine, in je nenamerno zaužil 160 mg (40 ml) zdravila, so eno uro pozneje poročali o potenju, bruhanju, bradikardiji in sinkopi, zaradi česar se je moral zdraviti v bolnišnici. Simptomi so izginili v 24 urah.

Zdravljenje

Kot pri vsakem prevelikem odmerjanju 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 1,0 mg intravensko, poznejši odmerki pa so odvisni od bolnikovega kliničnega odziva.

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ker se strategije za zdravljenje prevelikega odmerjanja nenehno izpopolnjujejo, svetujemo, da se obrnete na center za zastrupitve, da dobite najnovejša priporočila za zdravljenje prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje demence

Oznaka ATC: N06DA04

Mehanizem delovanja

Galantamin, terciarni alkaloid, je selektiven, kompetitiven in reverzibilen zaviralec acetilholin-esteraze. Poleg tega galantamin okrepi intrinzično delovanje acetilholina na nikotinske receptorje, verjetno z vezavo na alosterično mesto na receptorju. Zato se poveča aktivnost holineričnega 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 preskušanjih s placebom, ki so trajala od 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 koristjo in tveganjem najboljšo, 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) ters CIBIC-plus (globalna ocena neodvisnega zdravnika, zasnovana na kliničnem razgovoru z bolnikom in negovalcem).

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

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

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

Izboljšanje ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo in nespremenjen + izboljšan CIBIC-plus								
Zdravljenje	Sprememba v DAD \geq 0 GAL-USA-1 in GAL-INT-1 (6. mesec)				Sprememba v ADCS/ADL \geq 0 GAL-USA-10 (5. mesec)			
	N	N (%) št. oseb, ki so se odzvale	Primerjava s placebom		N	N (%) št. oseb, ki so se odzvale	Primerjava s placebom	
			Razlika (95- odstotni IZ)	vrednost p†			Razlika (95- odstotni IZ)	vrednost p†
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 – nameravano zdravljenje bolnika								
† CMH: preizkus razmerja učinkovina: placebo								
* LOCF: Last Observation Carried Forward – zadnje posredovano opažanje								

Učinkovitost galantamina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem so preučevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju, GAL-INT-10, s 4-tedenskim povečevanjem odmerka in prilagodljivim režimom odmerjanja s 16 ali 24 mg/dan, ob 6-mesečnem trajanju zdravljenja. Galantamin v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem (Gal-IR) so dodali kot krak pozitivne kontrole. Učinkovitost zdravljenja so ovrednotili na podlagi rezultatov na lestvici ADAS-cog/11 in lestvici CIBIC-plus, ki sta bila soprimarna kriterija učinkovitosti, ter z rezultatom na lestvicah ADCS-ADL in NPI, ki sta bila sekundarna cilja študije. Zdravilo v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem (Gal-PR) je pokazalo 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 na podlagi izboljšanja ADAS-cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, celokupen ADL nespremenjen + izboljšan (≥ 0), ter brez poslabšanja v CIBIC-plus (1–4). Glejte spodnjo preglednico.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR†	Gal-PR*	Vrednost p (Gal-PR* v primerjavi s placebom)
	(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 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, 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 in ima porazdelitveni koeficient (Log P) med *n*-oktanolom/pufersko raztopino (pH 12) 1,09. Topnost v vodi

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

(pH 6) je 31 mg/ml. Galantamin ima tri kiralne centre; S,R,S-izomer je prisoten v naravi. Galantamin delno presnovijo različni citokromi, predvsem CYP2D6 in CYP3A4. Za nekatere presnovke, ki nastanejo med razgradnjo galantamina, je dokazano, da so aktivni *in vitro*, *in vivo* pa niso pomembni.

Splošne lastnosti galantamina

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost galantamina je velika, $88,5 \pm 5,4$ %. Kapsule s podaljšanim sproščanjem so glede na AUC_{24ur} in C_{min} bioekvivalentne odmerjanju tablet s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan. Vrednost C_{max} je dosežena po 4,4 ure in je za 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} povečala za 12 %, T_{max} pa se je podaljšal za približno 30 minut. Kljub temu je malo verjetno, da bi bile te spremembe klinično pomembne.

Biotransformacija

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

Presnova

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

Izločanje

Plazemska koncentracija galantamina upada dvoeksponentno, končni razpolovni čas pri zdravih ljudeh pa je 8 do 10 ur. Njegov značilni peroralni očistek pri ciljni skupini bolnikov je približno 200 ml/min, pri čemer je razlika med posamezniki 30-odstotna, kot je razvidno iz populacijske analize z uporabo tablet s takojšnjim sproščanjem. Sedem dni po zaužitju enkratnega peroralnega 4 mg odmerka 3H -galantamina zasledimo v urinu 90–97 % radioaktivno označenega galantamina, v blatu pa 2,2–6,3 %. Po intravenski infuziji in peroralni uporabi zdravila se je 18 do 22 % odmerka izločilo v urin v 24 urah kot nespremenjeni galantamin, z ledvičnim očistkom $68,4 \pm 22,0$ ml/min, kar predstavlja 20 do 25 % skupnega očistka iz plazme.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetika kapsul galantamina s podaljšanim sproščanjem je sorazmerna odmerku v okviru preučevanega razpona od 8 mg do 24 mg tako pri starostnikih kot pri mlajših starostnih skupinah.

Lastnosti galantamina pri bolnikih

Starejše osebe

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo za 30 do 40 % višje kot pri zdravih mladih ljudeh, predvsem zaradi starosti in zmanjšane funkcije ledvic.

Spol

Na podlagi farmakokinetične analize populacije je očistek pri ženskah za 20 % nižji v primerjavi z moškimi.

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

Druge posebne skupine bolnikov

Očistek galantamina pri ljudeh s počasno presnovo CYP2D6 je za približno 25 % nižji kot pri tistih s hitro presnovo, vendar ni velikih razlik med njimi. Zato presnovne značilnosti pri bolnikih nimajo kliničnega pomena za splošno populacijo.

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V obsežnih preskušanjih III. faze z uporabo odmerkov 12 mg oziroma 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).

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

Izkazalo se je, da se navzea pojavi pri večjih 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 ljudi.

Študije škodljivih vplivov na razmnoževanje so pokazale manjšo upočasnitev razvoja pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so nižji od praga toksičnosti pri bregjih samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsul

saharoza
koruzni škrob
hipromeloza
makrogol 6000
etilceluloza
trietilcitrát

Ovoj kapsul

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

8 mg :	titanov dioksid (E171) želatina
16 mg:	titanov dioksid (E171) želatina kinolinsko rumeno (E104) eritrozín (E127)
24 mg:	titanov dioksid (E171) želatina rdeči železov oksid (E172) rumeni železov oksid (E172)

Črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
Rok uporabnosti po odprtju plastenke: 100 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PVdC-aluminija.
PVC/Al/Poliam-Al/PET/papirni pretisni omot
Bele HDPE plastenke s propilensko (PP) za otroke varno zaporko.
Bele HDPE plastenke s propilensko (PP) za otroke varno zaporko s sušilnim sredstvom iz silikagela.

8 mg: pretisni omoti vsebujejo 1, 14, 28, (3 x 10), 30, 56, 84 in 300 kapsul s podaljšanim sproščanjem in koledarska pakiranja 14, 28, 56 in 84 kapsul s podaljšanim sproščanjem, (50 x 1) bolnišnično pakiranje; plastenke vsebujejo 30, 90 in 100 kapsul s podaljšanim sproščanjem
16 mg: pretisni omoti vsebujejo 1, 28, 30, (3 x 10), 56, 84 in 300 kapsul s podaljšanim sproščanjem in koledarska pakiranja 28, 56 in 84 kapsul s podaljšanim sproščanjem, (50 x 1) bolnišnično pakiranje; plastenke vsebujejo 30, 90 in 100 kapsul s podaljšanim sproščanjem
24 mg: pretisni omoti vsebujejo 1, 14, 28, (3x10), 30, 56, 84 in 300 kapsul s podaljšanim sproščanjem in koledarska pakiranja 14, 28, 56 in 84 kapsul s podaljšanim sproščanjem, (50 x 1) bolnišnično pakiranje; plastenke vsebujejo 30, 90 in 100 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 za odstranjevanje.

Galantamin Teva 8, 16 in 24 kapsule s podaljšanim sproščanjem

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

5363-I-1455/11 (8 mg, škatla z 28 kapsulami)
5363-I-1456/11 (8 mg, škatla s 56 kapsulami)
5363-I-1457/11 (16 mg, škatla z 28 kapsulami)
5363-I-1458/11 (16 mg, škatla s 56 kapsulami)
5363-I-1459/11 (24 mg, škatla z 28 kapsulami)
5363-I-1460/11 (24 mg, škatla s 56 kapsulami)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.08.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.10.2013