

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Galantamin Mylan 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje galantaminijev bromid v količini, ki ustreza 8 mg galantamina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

Trda želatinasta kapsula velikosti 2 z belim telesom in rožnatim pokrovčkom ter oznakama 'GT 8' na telesu in 'G' na pokrovčku, natisnjenima s črnim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in starejši bolniki

Uporaba

Zdravilo Galantamin Mylan naj bolnik jemlje enkrat na dan zjutraj, najbolje s hrano. Bolnik naj kapsulo pogoltne celo z nekaj tekočine. Kapsul se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

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

Pred začetkom zdravljenja

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

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 8 mg/dan 4 tedne.

Vzdrževalni odmerek

Prenašanje in odmerjanje zdravila Galantamin Mylan je treba redno preverjati, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Pozneje je treba klinično korist zdravila Galantamin Mylan s podaljšanim sproščanjem in bolnikovo prenašanje zdravila ponovno preverjati v rednih časovnih razmikih, v skladu 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 zdravilom Galantamin Mylan 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, 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 lahko pride v poštev povečanje vzdrževalnega odmerka na 24 mg/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 pripravah na kirurški poseg) ni povratnega (rebound) učinka

Otroci

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Galantamin Mylan pri otrocih ne priporočamo.

Okvara jeter in ledvic

Plazemske koncentracije galantamina so lahko povečane pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ali ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter je na podlagi farmakokinetičnega modeliranja priporočljivo, da odmerjanje začnemo z 8 mg kapsulo s podaljšanim sproščanjem enkrat vsak drugi dan, najbolje zjutraj, en teden, Zdravljenje nadaljujemo z 8 mg kapsulo enkrat na dan, 4 tedne. Pri teh bolnikih dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (oceno po Child-Pughovi lestvici nad 9) pa je uporaba zdravila Galantamin Mylan kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerkov.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, večjim od 9 ml/min (0,15 ml/s), odmerkov ni potrebno prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 9 ml/min (0,15 ml/s)), je uporaba zdravila Galantamin Mylan kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Bolnikom, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6 ali CYP3A4, lahko po potrebi zmanjšate odmerke (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za galantaminijev bromid ali katerokoli pomožno snov.

Ker ni podatkov o uporabi zdravila Galantamin Mylan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pughovi lestvici nad 9) in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 9 ml/min), je zdravilo Galantamin Mylan pri teh skupinah bolnikov kontraindicirano.

Uporaba galantamina je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo hkrati hujšo okvaro ledvic in jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Galantamin Mylan je indicirana pri bolnikih z blago do zmerno hudo demenco Alzheimerjevega tipa. Pri bolnikih z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami motenj spomina pa koristen učinek zdravila Galantamin Mylan ni bil dokazan. V dveh dvehletnih kliničnih preskušanjih pri posameznikih s tako imenovano 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, in sicer 14/1026 (1,4 %) pri bolnikih, ki so prejeli galantamin, in 3/1022 (0,3 %) pri tistih, ki so prejeli placebo. Vzroki smrti so bili različni. Pri bolnikih, ki so prejeli 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 bila izvedena primerjalna preskušanja s placebom, ki pa so trajale le 6 mesecev. V teh preskušanjih v skupini, ki je prejela galantamin, niso opazili povečane smrtnosti.

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

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo hujšajo. Zdravljenje z zaviralci holinesteraze, vključno z zdravilom Galantamin Mylan, je bilo pri teh bolnikih povezano z izgubo telesne mase, zato je treba med zdravljenjem nadzorovati njihovo telesno maso.

Kot pri ostalih zaviralcih holinesteraz, je treba tudi zdravilo Galantamin Mylan predpisovati previdno v naslednjih primerih:

Srčne bolezni

Zaradi svojega farmakološkega delovanja imajo holinomimetiki lahko vagotonično delovanje na srčno frekvenco (npr. bradikardija). Možnost tovrstnega delovanja je lahko še posebej pomembna pri bolnikih s sindromom bolezni sinusnega vozla ali z drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja 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 zdravila Galantamin Mylan 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, je bilo ugotovljeno 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 zdravila Galantamin Mylan ni priporočljiva pri bolnikih z obstrukcijo prebavil ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na prebavilih.

Bolezni živčevja

Obstaja prepričanje, 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 zdravila Galantamin Mylan bolnikom z možganskožilnimi boleznimi.

Bolezni dihal, prsne 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

Uporabe zdravila Galantamin Mylan ne priporočamo pri bolnikih z zastajanjem urina, ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na sečnem mehurju.

Kirurški in medicinski posegi

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

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, pa obstaja tveganje za pojačanje učinka galantamina. Kot pri drugih holinomimetikih je možna 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 zdravljenju, ki lahko povzroči *torsades de pointes*. V takih primerih je potrebno razmisliti o EKG.

Kot holinomimetik galantamin lahko okrepi s suksinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo, še posebej pri pomanjkanju 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 le te lahko pojavijo v posameznih primerih.

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

Druga zdravila, ki vplivajo na presnovo galantamina

Raziskave 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, fluoksetinom ali fluvoksaminom) ali CYP3A4 (npr. ketokonazolom ali ritonavirrom) pogostejši holinergični neželeni učinki, zlasti navzea in bruhanje. V takih primerih lahko bolniku po potrebi zmanjšamo vzdrževalni odmerek zdravila Galantamin Mylan, odvisno od tega, kako ga prenaša (glejte poglavje 4.2).

Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil

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

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za galantamin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu.

Študije pri živalih kažejo na škodljiv 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 jemljejo zdravilo Galantamin Mylan, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Galantamin Mylan 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem lahko povzroči omotico in zaspanost, ki lahko vplivata na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zlasti v prvih tednih po uvedbi zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih (pogostnost $\geq 5\%$ in dvakrat večja kot pri placebo), so bili slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, anoreksija oz. neješčnost, utrujenost, omotica, glavobol, zaspanost in zmanjševanje telesne mase. Slabost, bruhanje in neješčnost so pogostejše opažali pri ženskah.

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

V randomiziranem, dvojno slepem in s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju so bili neželeni učinki, ki so se pojavljali pri jemanju zdravila Galantamin Mylan 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan, po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri jemanju tablet galantamina.

Večina teh neželenih učinkov se je pojavila v obdobju titracije odmerka. Slabost in bruhanje, ki sta bila 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 vnosa tekočine.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole: 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 ($< 1/10.000$).

Neželeni učinki, ki so jih opazili med kliničnimi preskušanji in po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		rinitis okužbe sečil			
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija zmanjšanje telesne mase		dehidracija (ki vodi do ledvične insuficience in odpovedi ledvic) hipokaliemija	
Psihiatrične motnje		zmedenost depresija (nagnjenost k samomoru-zelo redko) nespečnost		agresivnost vznemirjenost halucinacije	
Bolezni živčevja		omotica somnolenca sinkopa	parestezije	epileptični napadi	poslabšanje Parkinsonove bolezni

		tremor			
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus		
Srčne bolezni			atrijska aritmija miokardni infarkt ishemija miokarda palpitacije	bradikardija (huda)	AV blok
Žilne bolezni		hipertenzija	možgansko- žilne bolezni prehodni ishemični napad		hipotenzija
Bolezni prebavil	bruhanje navzea	bolečine v trebuhu driska dispepsija			disfagija krvavitve iz prebavil
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					zvišane vrednosti jetrnih encimov hepatitis
Bolezni kože in podkožja				izpuščaj	povečano potenje
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			krči v nogah		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija utrujenost povišana telesna temperatura glavobol splošno slabo počutje			
Poškodbe in zastrupitve		padci			

		poškodbe			
--	--	----------	--	--	--

Nekatere od teh neželenih učinkov lahko pripišemo holinomimetičnim značilnostim galantamina, v nekaterih primerih pa lahko predstavljajo tudi znake ali poslabšanje osnovnih bolezenskih procesov, ki so pogosti pri starejših bolnikih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja zdravila Galantamin Mylan so predvidoma podobni simptomom prevelikega odmerjanja drugih zaviralcev holinesteraze. Ti učinki se navadno nanašajo na osrednje živčevje, parasimpatični živčni sistem in živčnomišični stik. Poleg mišične oslabelosti 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. Naraščajoča mišična oslabelost skupaj s povečano trahealno sekrecijo in bronhospazmom lahko vodi do obstrukcije vitalnih dihalnih poti.

V postmarketinškem poročilu so v povezavi z nenamernim zaužitjem osmih 4 mg tablet galantamina v enem dnevu (skupaj 32 mg) poročali o bradikardiji, podaljšanju intervala Q-T, ventrikularni tahikardiji in *torsade de pointes*, skupaj s kratkotrajno izgubo zavesti.

Dva dodatna primera nenamernega zaužitja 32 mg galantamina (navzea, bruhanje in suha usta; navzea, bruhanje in substernalne bolečine v prsih) in en primer zaužitja 40 mg zdravila (bruhanje), so vodili do kratke hospitalizacije z namenom opazovanja bolnikov, ki so potem popolnoma okrevale. 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, 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) zdravila, so eno uro pozneje poročali o potenju, bruhanju, bradikardiji in sinkopi, 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 je kot splošen antidot za holinomimetike mogoče uporabiti antiholinergična zdravila, npr. atropin. 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 najnovejša priporočila za zdravljenje prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Klinične študije

Galantamin je bil prvotno razvit v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem za odmerjanje dvakrat na dan. V kliničnih raziskavah 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 koristjo 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) ters CIBIC-plus (globalna ocena s strani 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 nespremenjenemu + izboljšanemu 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 ≥0 GAL-USA-1 in GAL-INT-1 (6. mesec)				Sprememba v ADCS/ADL ≥0 GAL-USA-10 (5. mesec)			
	N	št. (%) oseb, ki so se odzvale	Primerjava s placebom		n	št. (%) oseb,ki so se odzvale	Primerjava s placebom	
			Razlika (95 % CI)	p vrednost†			Razlika (95 % CI)	p vrednost†
Klasičen 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
Trad. LOCF*								
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 - nameravano zdravljenje bolnika † CMH: preizkus razmerja učinkovina: placebo * LOCF: Last Observation Carried Forward - zadnje opažanje preneseno naprej.								

Učinkovitost galantamina v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem so proučevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju 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 rezultatoma na lestvicah ADCS-ADL in NPI, ki sta bila sekundarna cilja študije. Zdravilo v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem (Gal-PR) je pokazal statistično značilno izboljšanje rezultata na lestvici ADAS-cog/11 v primerjavi s placebom, ni pa bilo statistično značilnih razlik v rezultatu na lestvici CIBIC-plus v primerjavi s placebom. Tudi rezultati na lestvici ADCS-ADL v 26. tednu so bili statistično značilno boljši v primerjavi s placebom.

Skupna analiza odziva na zdravljenje v 26. tednu na osnovi 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 tabelo.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p vrednost (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 analizi podskupine bolnikov, ki so imeli samo vaskularno demenco, ni bilo opaznih statistično značilnih učinkov.

V drugem, 26-tedenskem s placebom nadzorovanim preskušanjem 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 (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 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, kar $88,5 \pm 5,4$ %. Kapsule s podaljšanim sproščanjem so glede na AUC_{24ur} in C_{min} bioekvivalentne dvakrat dnevni odmerjanju 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

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

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-oksida 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 bieksponentno, končni razpolovni čas pri zdravih ljudeh pa je 8 do 10 ur. Njegov značilni peroralni očistek pri ciljni populaciji je približno 200 ml/min, pri čemer je razlika med posamezniki 30 %, kot je razvidno iz populacijske analize z uporabo tablet s takojšnjim sproščanjem. Sedem dni po zaužitju enkratnega peroralnega 4 mg odmerka H³-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 ± 22,0 ml/min, kar predstavlja 20 do 25 % skupnega očistka iz plazme.

Linearnost odmerkov

Farmakokinetika galantamina v zdravilu Galantamin Mylan je sorazmerna odmerku v okviru proučevanega razpona od 8 mg do 24 mg tako pri starostnikih kot pri mlajših starostnih skupinah.

Lastnosti galantamina pri bolnikih

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo 30 % do 40 % višje kot pri zdravih mladih ljudeh, predvsem zaradi starosti in zmanjšane delovanja ledvic. Na osnovi farmakokinetične analize populacije je očistek pri bolnicah za 20% manjši v primerjavi z moškimi. 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.

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

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).

Povezava med farmakokinetiko in farmakodinamiko

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 (t.j. 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 ne kažejo posebne nevarnosti za ljudi, razen tistih, ki bi jih lahko pričakovali glede na farmakodinamično delovanje galantamina. Ta predpostavka temelji na običajnih študijah farmakološke varnosti zdravila, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala.

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 kapsule (jedro kapsule):

koloidni brezvodni silicijev dioksid
povidon
hidrogenirano rastlinsko olje
magnezijev stearat

Kapsula:

Telo

želatina
titanov dioksid (E171)

Pokrovček kapsule

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

Tiskarsko črnilo

šelak
brezvodni etanol
izopropilalkohol
butilalkohol
propilenglikol
prečiščena voda
koncentrirana raztopina amoniaka
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti iz aluminija - 2 leti
Polipropilenski vsebniki za tablete s polietilenskim pokrovčkom (Securitainer) - 27 mesecev.
Uporabite v 12 tednih po odprtju.
Plastenke iz HDPE - 3 leta. Uporabite v 12 tednih po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz aluminija. Shranjujte v originalni ovojnini.
Polipropilenski vsebniki za tablete s polietilenskim pokrovčkom (Securitainer) - Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Plastenka naj bo tesno zaprta. Shranjujte v originalni ovojnini.
Plastenke iz HDPE - Plastenka naj bo tesno zaprta. Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija, ki vsebujejo po 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 112 ali 140 kapsul.

Polipropilenski vsebniki za tablete s polietilenskim pokrovčkom, ki vsebujejo po 10, 300 ali 500 kapsul.

Plastenke iz HDPE, ki vsebujejo po 10, 28, 30, 84, 100 ali 250 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire EN6 1TL,
Velika Britanija

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

5363-I-1561/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.05.2010