

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

REMINYL® 4 mg filmsko obložene tablete
REMINYL® 8 mg filmsko obložene tablete
REMINYL® 12 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka Reminyl 4 mg filmsko obložena tableta vsebuje 5,127 mg galantaminijevega bromida, kar ustreza 4 mg galantamina.

Vsaka Reminyl 8 mg filmsko obložena tableta vsebuje 10,254 mg galantaminijevega bromida, kar ustreza 8 mg galantamina..

Vsaka Reminyl 12 mg filmsko obložena tableta vsebuje 15,380 mg galantaminijevega bromida, kar ustreza 12 mg galantamina.

Pomožne snovi: 4 mg tablete vsebujejo 38,59 mg laktoze, 8 mg tablete 77,18 mg laktoze in 12 mg tablete 115,77 mg laktoze.

12 mg tablete vsebujejo 0,45 mg barvila oranžno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

- 4 mg tablete so umazano bele, okrogle, bikonveksne, z napisom »JANSSEN« na eni, ter »G4« na drugi strani;
- 8 mg tablete so rožnate, okrogle, bikonveksne, z napisom »JANSSEN« na eni, ter »G8« na drugi strani;
- 12 mg tablete so oranžnorjave, okrogle, bikonveksne z napisom »JANSSEN« na eni, ter »G12« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in starejši bolniki

Uporaba

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

Pred začetkom zdravljenja

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

Začetni odmerek

Priporočen začetni odmerek je 8 mg/dan (4 mg dvakrat na dan) v obdobju 4 tednov.

Vzdrževalni odmerek

- V prvih treh mesecih moramo bolnikovo prenašanje zdravljenja in odmerjanje galantamina redno ocenjevati. Potem je treba ocenjevati klinično korist in prenašanje zdravljenja z galantaminom v skladu s trenutno veljavnimi smernicami.
Z vzdrževalnim zdravljenjem lahko nadaljujemo dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik prenaša zdravljenje z galantaminom. O prekinitvi zdravljenja z galantaminom je treba razmisliti, če ni več učinka zdravljenja ali če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro.
- Začetni vzdrževalni odmerek je 16 mg/dan (8 mg dvakrat na dan), bolnikom je treba dajati vzdrževalni odmerek najmanj 4 tedne.
- Pri bolnikih, ki zdravilo dobro prenašajo, lahko vzdrževalni odmerek v skladu s kliničnimi znaki individualno zvečamo na 24 mg/dan (12 mg dvakrat na dan).
- Če bolniki odmerka 24 mg/dan ne prenašajo dobro ali če ne pride do kliničnega izboljšanja, lahko odmerek zmanjšamo na 16 mg/dan.
- Po nagli prekinitvi zdravljenja (npr. pri pripravi na kirurški poseg) ni povratnega učinka.

Otroci

Uporabe galantamina pri otrocih ne priporočamo.

Okvara jeter in ledvic

Pri zmerni okvari jeter ali ledvic so lahko plazemske koncentracije galantamina višje, zato odmerjanje začnemo s 4 mg zdravila enkrat na dan, po možnosti zjutraj, vsaj en teden. Zdravljenje nadaljujemo z 2 x 4 mg na dan, najmanj 4 tedne. Dnevni odmerki naj ne presegajo 2 x 8 mg.

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

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

Sočasno zdravljenje

Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6 ali CYP3A4 (npr. ketokonazol), moramo odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Galantamina ne dajemo bolnikom, ki so preobčutljivi za galantaminijev bromid ali za druge snovi v zdravilu.
- Podatkov o uporabi galantamina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (po Child-Pughovi lestvici nad 9) in/ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 15 ml/s (9 ml/min)) ni, zato je pri njih galantamin kontraindiciran. Pri bolnikih, ki imajo hujšo ledvično in jetrno okvaro hkrati, je galantamin kontraindiciran.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Reminyl se uporablja pri bolnikih z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. Korist zdravljenja z galantaminom pri bolnikih z drugimi tipi demence ali okvarami spomina ni bila dokazana. V dveh dvehletnih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z blago kognitivno okvaro (blage oblike motenj spomina, ki ne izpolnjujejo kriterijev Alzheimerjeve demence), zdravljenje z galantaminom ni upočasnilo upada kognitivnih sposobnosti ali zmanjšalo prehoda v demenco. V skupini, ki je prejela galantamin je bila smrtnost statistično značilno višja, kot v skupini, ki je prejela placebo (galantamin: 14/1026 (1,4 %), placebo: 3/1022 (0,3 %)). Vzroki smrti so bili

različni. Pri bolnikih, ki so prejeli galantamin, je bila približno polovica smrti posledica različnih žilnih vzrokov (miokardni infarkt, kap ali nenadna smrt). Pomen teh odkritij za zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo ni znan. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, so bila izvedena primerjalna preskušanja s placebom, ki so trajala samo 6 mesecev. V teh preskušanjih v skupini, ki je prejela galantamin, niso opazili povečane smrtnosti.

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

Na splošno bolniki z Alzheimerjevo boleznijo hujšajo. Zdravljenje z zaviralci holinesteraze, vključno z galantaminom, je povzročilo hujšanje pri teh bolnikih. Med zdravljenjem moramo nadzorovati bolnikovo težo.

Kot pri ostalih holinomimetikih, dajemo galantamin previdno pri:

Srčnih bolezni: zaradi svojega farmakološkega delovanja holinomimetiki znižajo srčno frekvenco (bradikardija). Ti učinki so lahko posebej pomembni pri bolnikih s 'sindromom bolezni sinusnega vozla' ali z drugimi supraventrikularnimi prevodnimi motnjami, ali pri tistih, ki uporabljajo zdravila, ki pomembno in sočasno zmanjšajo srčno frekvenco, kot so digoksin in blokatorji beta ali pri bolnikih s porušenim ravnoesjem elektrolitov (npr. hiperkaliemija, hipokaliemija).

Pri predpisovanju galantamina bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi, npr. takoj po miokardnem infarktu, novo odkrita fibrilacija atrijev, srčni blok druge ali višje stopnje, nestabilna agina pectoris, srčno popuščanje, posebej skupine III-IV po NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji, je potrebna previdnost.

Pri analizi združenih podatkov s placebom nadzorovanih študij, pri katerih so bolniki z Alzheimerjevo demenco dobivali galantamin, je bilo ugotovljeno povečano pojavljanje določenih neželenih kardiovaskularnih dogodkov (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Bolezni prebavil: bolnike, pri katerih obstaja večje tveganje za nastanek peptičnih razjed, npr. bolnike z ulkusno boleznijo v anamnezi, ali bolnike, ki so nagnjeni k tem boleznim, je treba nadzorovati. Uporabo galantamina ne priporočajo pri bolnikih z gastrointestinalno obstrukcijo, ali pri tistih, ki okrevajo po gastrointestinalni operaciji.

Bolezni živčevja: holinomimetiki lahko povzročijo generalizirane krče (konvulzije), vendar pa so krči lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. V kliničnih raziskavah ni bilo ugotovljeno povečanje pogostnosti konvulzij pri uporabi galantamina v primerjavi s placebom. Povišanje holinergičnega tonusa lahko v redkih primerih poslabša simptome parkinsonizma.

Pri analizi združenih podatkov s placebom nadzorovanih študij, pri katerih so bolniki z Alzheimerjevo demenco dobivali galantamin, so občasno opazili pojav cerebrovaskularnih dogodkov (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). To je treba upoštevati pri predpisovanju galantamina bolnikom s cerebrovaskularno boleznijo.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: holinomimetike je treba previdno predpisovati bolnikom s hudo astmo ali obstrukcijsko boleznijo pljuč v anamnezi ali aktivno pljučno infekcijo (npr. pljučnica).

Bolezni sečil: uporabe galantamina ne priporočamo pri bolnikih z zastajanjem urina, ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na mehurju.

Anestezija: galantamin, kot holinomimetik, podaljša s sukcinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo.

Uporaba pri otrocih

Uporabe galantamina pri otrocih ne priporočamo.

Oranžno FCF (E110), ki je v 12 mg tabletah, lahko povzroči alergijske reakcije. Bolniki z redkimi dednimi boleznimi, ki ne prenašajo galaktoze, s pomanjkanjem Lapp laktaze ali z malabsorpcijo glukoza-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Zaradi mehanizma delovanja, galantamina ne smemo dajati istočasno z drugimi holinomimetiki (npr. ambenonij, donepezil, neostigmin, piridostigmin, rivastigmin in sistemsko uporabljen pilokarpin). Galantamin zavira delovanje antiholinergičnih zdravil. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z antiholinergičnim zdravilom (npr. atropin) obstaja tveganje za pojačanje učinka galantamina. Kot pri drugih holinomimetikih je možna farmakodinamska interakcija z zdravili, ki značilno zmanjšajo srčno frekvenco (npr. digoksin in blokatorji beta, nekateri blokatorji kalcijevih kanalov in amiodaron). Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki lahko povzročijo »torsades de pointes«. V takšnih primerih je potrebno razmisliti o EKG. Prav tako podaljša s sukcinilholinom povzročeno mišično relaksacijo med anestezijo, še posebej pri pomanjkanju pseudoholinesteraze.

Farmakokinetične interakcije

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

Sočasno jemanje s hrano upočasni hitrost absorpcije galantamina, ne vpliva pa na njen obseg. Priporočamo jemanje galantamina s hrano, da bi zmanjšali holinergične stranske 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 CYP2D6) ter za 30 % in 12 % med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom in eritromicinom (zaviralca CYP3A4). Zato se lahko pri bolnikih na začetku zdravljenja z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. s kinidinom, paroksetinom, fluoksetinom ali fluvoksaminom) ali CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, ritonaviro) pokaže več holinergičnih stranskih učinkov, zlasti slabost in bruhanje. V takih primerih lahko zmanjšamo vzdrževalni odmerek (glejte poglavje 4.2).

Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil

Terapevtski odmerki galantamina (2 x 12 mg/dan) niso vplivali na kinetiko digoksina in varfarina (glejte tudi farmakodinamične interakcije).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene galantaminu ni. Študije na živalih kažejo nekoliko upočasnen razvoj zarodkov in novorojenih mladičev (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Reminyl tablete imajo vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo REMINYL lahko povzroči vrtoglavico in zaspanost, ki lahko vplivata na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zlasti v prvih tednih zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročana neželena učinka sta bila slabost in bruhanje. Nastopila sta predvsem v obdobju določanja odmerkov in sta trajala manj kot teden dni, pri večini bolnikov pa sta se pojavila samo enkrat. V teh primerih je koristno predpisati antiemetike in poskrbeti za zadostno uživanje tekočine.

Ocena pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Neželeni učinek				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje teka; anoreksija		dehidracija	
Psihiatrične motnje		halucinacije; depresija	vidne halucinacije; slušne halucinacije		
Bolezni živčevja		sinkopa; omotica; tremor; glavobol; somnolenca; letargija	parestezija; disgevzija; hipersomnija		
Očesne bolezni			zamegljen 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; slabost	bolečina v trebuhu; bolečina v zgornjem delu trebuha; driska; dispepsija; nelagodje v želodcu; nelagodje v trebuhu	bljuvanje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatitis	
Bolezni kože in		povečano potenje			

podkožja					
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	mišična slabost		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost; astenija; slabo počutje			
Preiskave		zmanjšanje telesne mase	zvišanje jetrnih encimov		
Poškodbe in zastrupitve		padci			

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja galantamina so podobni simptomom prevelikega odmerjanja drugih holinomimetikov. Ti učinki se navadno nanašajo na osrednje živčevje, parasimpatik in živčnomišični stik. Poleg mišične oslabelosti ali fascikulacij, se lahko pojavijo nekateri ali vsi znaki holinergične krize: huda slabost, bruhanje, gastrointestinalni krči, slinjenje, solzenje, uhajanje urina in blata, potenje, bradikardija, hipotenzija, kolaps in konvulzije. Mišična oslabelost, povečana trahealna sekrecija in bronhospazem, so lahko življenjsko nevarni.

Kot posledica prekomernega odmerjanja galantamina v post-marketingškem poročilu so navedeni "torsades de pointes", podaljševanje QT kompleksa, bradikardija, ventrikularna tahikardija in kratkotrajna izguba zavesti. Količina prekomerno zaužitega galantamina je znana v enem primeru, ko je bilo v enem dnevu zaužitih osem 4 mg tablet (skupno 32 mg).

Zdravljenje

Kot v vseh primerih prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne ukrepe. V hudih primerih uporabimo antiholinergična zdravila, kot je atropin, splošen antidot za holinomimetike. Priporoča se začetni odmerek 0,5 do 1,0 mg intravensko, kasnejši odmerki pa so odvisni od kliničnega odziva. Ker se doktrine za zdravljenje prevelikega odmerjanja nenehno izpopolnjujejo, svetujemo, da se obrnete na Center za zastrupitve, da dobite najnovejša priporočila o zdravljenju prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Klinične raziskave

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 koristnostjo in tveganjem najboljše, zato so ta dva odmerka priporočili kot vzdrževalna odmerka. Učinkovitost galantamina so prikazali z uporabo meril, ki ocenjujejo vse tri glavne sklope simptomov bolezni ter z globalno lestvico: ADAS-Cog (ocena kognitivnih funkcij), DAD in ADCS-ADL-Inventory (ocena osnovnih in zahtevnejših dejavnosti v vsakdanjem življenju), Neuropsychiatric Inventory (lestvica, s katero ocenjujemo vedenjske motnje) ter s CIBIC-plus

(globalna ocena s strani neodvisnega zdravnika, zasnovana na kliničnem razgovoru z bolnikom in negovalcem).

Izidi poskusov s placebom in uporabo različnih odmerkov galantamina:
izboljšanje ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, in CIBIC-plus nespremenjen + izboljšan (1-4), ter DAD/ADL lestvica nespremenjena + izboljšana.

Zdravljenje	Izboljšanje ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke od izhodiščne vrednosti in							
	CIBIC-plus nespremenjen + izboljšan							
	Sprememba v DAD ≥ 0 GAL-USA-1 in GAL-INT-1(6. mesec)				Sprememba v ADCS/ADL Seznamu ≥ 0 GAL-USA-10 (5. mesec)			
	N	št. (%) vprašanih oseb	Primerjava s placebom		N	št. (%) vprašanih oseb	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

+ CMH: preizkus razmerja učinkovina:placebo.
* LOCF: Last Observation Carried Forward – zadnje opažanje prenešeno naprej

Rezultati 26 tedenskega dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja v katerem so sodelovali bolniki z vaskularno demenco ter bolniki z Alzheimerjevo boleznijo in sočasno cerebrovaskularno boleznijo (mešana demenca), so pokazali da se učinek galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo in spremljajočo cerebrovaskularno boleznijo ohrani (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Nevrološke bolezni). Pri analizi pod-skupine bolnikov, ki so imeli samo vaskularno demenco, ni bilo opaznih statistično značilnih učinkov. V drugem 26 tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, pri bolnikih z verjetno vaskularno demenco, niso dokazali ugodnih učinkov zdravljenja z galantaminom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Splošne lastnosti galantamina

Absorpcija

Absorpcija galantamina je hitra, t_{max} pa je približno 1 ura po zaužitju tablet. Absolutna biološka uporabnost galantamina je velika, tj. $88,5 \pm 5,4$ %. Hrana upočasni hitrost absorpcije in zmanjša C_{max} za približno 25 %, ne vpliva pa na obseg absorpcije (AUC).

Porazdelitev

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

Presnova

Do 75 % odmerka galantamina se izloči s pomočjo presnove. Raziskave *in vitro* kažejo, da CYP2D6 sodeluje pri tvorbi O-demetilgalantamina, CYP3A4 pa pri nastajanju N-oksida galantamina. Skupne vrednosti izločenega radioaktivno označenega galantamina v seču in blatu se niso razlikovale pri ljudeh s slabo in pri tistih z dobro presnovo CYP2D6. V plazmi ljudi s počasno in pri tistih s hitro presnovo so večino radioaktivnosti v vzorcih merili z nespremenjeno vrednostjo galantamina in njegovega glukuronida. Po uporabi enkratnega odmerka niso mogli odkriti v plazmi ljudi s slabo in pri tistih z dobro presnovo nobenega aktivnega presnovka galantamina (norgalantamin, O-demetilgalantamin in O-demetil-norgalantamin) v njegovi nekonjugirani obliki. Norgalantamin je bilo mogoče zaslediti v plazmi bolnikov po dajanju večkratnih odmerkov, vendar pa ni predstavljal več kot 10 % vrednosti galantamina. Raziskave *in vitro* so pokazale, da je inhibicijski potencial galantamina z ozirom na glavne oblike človeškega citokroma P450 zelo majhen.

Izločanje

Koncentracija galantamina v plazmi upada eksponentno, končna razpolovna doba pri zdravih ljudeh pa je 7-8 ur. Tipični peroralni očistek pri ciljni populaciji je približno 200 ml/min, pri čemer je razlika med posamezniki 30 %, kot je razvidno iz analize populacije. Sedem dni po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 4 mg ³H-galantamina zasledimo v urinu 90-97 % radioaktivno označenega galantamina, v blatu pa 2,2-6,3 %. Po intravenski infuziji in peroralni uporabi se je 18-22 % odmerka izločilo v urin v 24 urah kot nespremenjeni galantamin, z ledvičnim očistkom $68,4 \pm 22,0$ ml/min, kar predstavlja 20-25 % skupnega očistka v plazmi.

Linearnost odmerkov

Po ponovljenih peroralnih odmerkih 12 in 16 mg galantamina dvakrat na dan so se najnižje in najvišje srednje plazemske koncentracije v plazmi gibale med 29 in 97 ng/ml ter med 42 in 137 ng/ml. Farmakokinetika galantamina je linearna v razponu odmerkov 4-16 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki so dobivali 12 ali 16 mg dvakrat na dan, niso opazili kopičenja galantamina od 2. do 6. meseca.

Lastnosti galantamina pri bolnikih

Podatki iz kliničnih raziskav pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo 30 do 40 % višje kot pri zdravih mladih ljudeh. Na osnovi farmakokinetične analize populacije je očistek pri bolnicah 20 % nižji v primerjavi z moškimi. Večjih vplivov starosti ali rase na očistek galantamina niso ugotovili. Očistek galantamina pri ljudeh s počasno presnovo CYP2D6 je približno 25 % nižji kot pri tistih s hitro presnovo, vendar ni velikih razlik med njimi. Zato presnova pri bolnikih ne vpliva na klinično učinkovitost galantamina. Farmakokinetika galantamina pri bolnikih z lažjo okvaro jeter (Child-Pughova lestvica 5-6) je bila primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih osebah. Pri bolnikih s srednje hudo jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7-9) sta se AUC in razpolovna doba galantamina zvečali za približno 30 % (glejte poglavje 4.2).

Izločanje galantamina se zmanjšuje z zmanjševanjem kreatininskega očistka, kot je bilo opaziti v raziskavi na ljudeh z okvarjenim delovanjem ledvic. V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo boleznijo se največja in najmanjša plazemska koncentracija ne zvečata pri bolnikih s kreatininskim očistkom $\geq 0,15$ ml/s (9 ml/min). Zato ni pričakovati povečanja neželenih učinkov in prilagoditev odmerkov ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Povezava med farmakokinetiko/farmakodinamiko

V obsežnih kliničnih poskusih III. faze z uporabo odmerkov 12 in 16 mg dvakrat na dan niso opazili povezave med povprečnimi koncentracijami v plazmi in parametri za ugotavljanje učinkovitosti (tj. spremembi v ADAS-Cog11 in CIBIC-plus v 6. mesecu). Ti rezultati kažejo, da je mogoče s preučevanimi odmerki doseči največje učinke.

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

Izkazalo se je, da se navzeja pojavi pri najvišjih koncentracijah v plazmi (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebne nevarnosti za ljudi. To potrjujejo farmakološke raziskave o varnosti zdravila, o njegovi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenih učinkov.

Raziskave toksičnosti za razmnoževanje so odkrile manjši upočasneni razvoj ploda podgan in kuncev pri odmerkih, ki so nižji od praga toksičnosti pri bregjih samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

koloidni, brezvodni silicijev dioksid

krospovidon

laktoza monohidrat

magnezijev stearat (E572)

mikrokristalna celuloza (E460)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

propilenglikol (E1520)

smukec (E553b)

titanov dioksid (E171)

4 mg tablete vsebujejo tudi rumen železov oksid (E172).

8 mg tablete vsebujejo rdeč železov oksid (E172).

12 mg tablete vsebujejo rdeč železov oksid (E172) ter oranžno FCF (E110).

6.2 Inkompatibilnosti

Ni znanih inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ni posebnih pogojev za shranjevanje zdravila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v PVC-PE-PVDC/Alu pretisnem omotu, ki vsebuje 14 tablet.

Oprema: 56 tablet po 4 mg; 14 ali 56 tablet po 8 mg; 56 tablet po 12 mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJ ZA PROMET

JOHNSON & JOHNSON d.o.o.

Šmartinska cesta 53, SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

REMINYL [®] 4 mg tablete	5363-I-388/08
REMINYL [®] 8 mg tablete, (1x14 tablet v pretisnem omotu)	5363-I-389/08
REMINYL [®] 8 mg tablete, (4x14 tablet v pretisnem omotu)	5363-I-390/08
REMINYL [®] 12 mg tablete	5363-I-391/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14. 01. 2002/16. 06. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 10. 2008