

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Spegal SR 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem  
Spegal SR 16 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem  
Spegal SR 24 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

**8 mg:** Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 8 mg galantamina (v obliki bromida).  
**16 mg:** Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 16 mg galantamina (v obliki bromida).  
**24 mg:** Ena trda 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:** Bele kapsule z oznako G8 na pokrovčku. Vsebina kapsule je eno belo, ovalno tabletno jedro s podaljšanim sproščanjem. Dolžina kapsule je 17,6 – 18,4 mm.

**16 mg:** Rožnate kapsule z oznako G16 na pokrovčku. Vsebina kapsule sta dve beli, ovalni tabletni jedri s podaljšanim sproščanjem. Dolžina kapsule je 19,0 – 19,8 mm.

**24 mg:** Oranžno-rožnate kapsule z oznako G24 na pokrovčku. Vsebina kapsule so tri bela, ovalna tabletna jedra s podaljšanim sproščanjem. Dolžina kapsule je 23,8 – 24,6 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Spegal SR se uporablja za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude demence Alzheimerjevega tipa.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### ***Odrasli in starejši bolniki***

##### 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

Priporočen začetni odmerek je 8 mg na dan v obdobju 4 tednov.

##### Vzdrževalni odmerek

Bolnikovo prenašanje zdravljenja in odmerjanje galantamina je treba redno ocenjevati, najbolje v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja. Potem je treba ocenjevati klinično korist in prenašanje zdravljenja z galantaminom v skladu s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Z vzdrževalnim

zdravljenjem lahko nadaljujemo, dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik zdravljenje prenaša. O prekinitvi zdravljenja z galantaminom je treba razmisliti, ko ni več dokazov o zdravilnem učinku ali če bolnik zdravljenja ne prenaša.

Začetni vzdrževalni odmerek je 16 mg na dan. Bolnikom je treba odmerek 16 mg na 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 na dan.

Če posamezni bolniki odmerka 24 mg na dan ne prenašajo dobro ali če ne pride do kliničnega izboljšanja, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na 16 mg na dan.

#### *Prekinitev zdravljenja*

Po nagli 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 bolnik prejme enak skupni dnevni odmerek galantamina. Bolniki, ki bodo prešli na režim odmerjanja enkrat na dan, naj zvečer vzamejo zadnji odmerek tablet ali peroralne raztopine galantamina, naslednje jutro pa začnejo z jemanjem kapsul s podaljšanim sproščanjem z galantaminom enkrat na dan.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic so lahko plazemske koncentracije galantamina povišane (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina  $\geq 9$  ml/min, odmerkov ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 9 ml/min) je uporaba galantamina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter so lahko plazemske koncentracije galantamina povišane (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (po Child-Pughovi lestvici 7 - 9) je glede na farmakokinetične modele priporočljivo, da odmerjanje začnemo z 8 mg kapsulo s podaljšanim sproščanjem vsak drugi dan, po možnosti zjutraj, 1 teden. Zdravljenje nadaljujemo z 8 mg enkrat na dan 4 tedne. Pri teh bolnikih dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

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

#### Sočasno zdravljenje

Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6 ali CYP3A4, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.5).

#### ***Pediatrična populacija***

Galantamin ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji.

#### Način uporabe

Kapsule s podaljšanim sproščanjem Spegal SR naj bolnik jemlje enkrat na dan zjutraj, najbolje s hrano. Kapsule je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine. Kapsul se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Bolniki, ki imajo težave s požiranjem, lahko kapsule odprejo in pogoltnejo celo tabletno jedro (oz. tabletna jedra) z nekaj tekočine. Vsebine kapsul (tabletnih jeder) se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

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

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ker ni podatkov o uporabi galantamina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (več kot 9 po Child-Pughovi lestvici) in hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manjši od 0,15 ml/s [9 ml/min]), je galantamin pri teh skupinah bolnikov kontraindiciran. Uporaba galantamina je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo hkrati hujšo ledvično in jetrno okvaro.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Druge vrste demenc (demenc, ki niso Alzheimerjevega tipa)

Zdravilo Spegal SR se uporablja pri bolnikih z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. 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 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 jemala galantamin je bila smrtnost statistično značilno večja kot v skupini, ki je jemala 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 žilnih dogodkov (miokardnega infarkta, možganske kapi ali nenadna smrt). Pomen teh odkritij za zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo demenco ni znan.

V dolgotrajni, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 2.045 bolnikih z blago do zmerno Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z galantaminom, niso opazili povečane smrtnosti. V skupini, ki je prejela placebo je bila smrtnost statistično značilno višja, kot v skupini, ki je prejela galantamin. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo 56/1.021 (5,5 %) smrti, v skupini z galantaminom pa 33/1.024 (3,2 %) (razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja 0,58 [0,37; 0,89];  $p=0,011$ ).

Diagnozo Alzheimerjeve demence mora postaviti izkušen zdravnik, ki mora upoštevati veljavne smernice. Zdravljenje z galantaminom mora potekati pod zdravniškim nadzorom in samo, če ima bolnik na voljo negovalca, ki bo redno nadziral jemanje zdravila.

#### Resne kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Spegal SR so poročali o resnih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom in akutna generalizirana eksantemska pustuloza) (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da so bolniki obveščeni o znakih resnih kožnih reakcij in, da ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, zdravljenje z zdravilom Spegal SR prekinejo.

#### Spremljanje telesne mase

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

#### Bolezni, pri katerih je potrebna previdnost

Kot druge holinomimetike je treba tudi galantamin uporabljati previdno v primerih, ki so navedeni v nadaljevanju.

#### Srčne bolezni

Zaradi farmakološkega delovanja lahko holinomimetiki vagotonično delujejo na srčno frekvenco vključno z bradikardijo in vsemi stopnjami atriioventrikularnega bloka (glejte poglavje 4.8). 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 zelo upočasnijo srčno frekvenco, kot so digoksin in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ter pri bolnikih s porušenim elektrolitskim ravnoesjem (npr. s hiperkaliemijo ali s hipokaliemijo).

Pri predpisovanju galantamina bolnikom s srčno-žilnimi 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 pri skupinah III in IV po klasifikaciji NYHA (New York Heart Association), je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so uporabljali terapevtske odmerke galantamina, so poročali o podaljšanju intervala QTc, v povezavi s prevelikim odmerjanjem pa so poročali o "torsade de pointes" (glejte poglavje 4.9). Zato je treba galantamin uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanjem intervala QTc, pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z vplivom na interval QTc, in pri bolnikih z relevantno, že obstoječo srčno boleznijo ali porušenim ravnoesjem elektrolitov.

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 srčno-žilnih dogodkov (glejte poglavje 4.8).

#### Bolezni prebavil

Pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za nastanek peptičnih razjed, npr. bolniki z ulkusno boleznijo v anamnezi ali bolniki, ki so nagnjeni k tem boleznim, vključno s tistimi, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), je treba spremljati pojavljanje simptomov. Uporaba galantamina ni priporočljiva pri bolnikih z obstrukcijo prebavil ali pri bolnikih, ki okrevajo po kirurškem posegu na prebavilih.

#### Bolezni živčevja

Pri jemanu galantamina so poročali o konvulzijah (glejte poglavje 4.8). Konvulzije so lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. V redkih primerih lahko povečanje holinergičnega tonusa poslabša simptome Parkinsonove bolezni.

V analizi združenih podatkov, zbranih v s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so se zdravili z galantaminom, so občasno opazili nekatere možganskožilne dogodke (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 previdno predpisovati bolnikom, ki imajo v anamnezi hudo astmo, obstruktivno pljučno bolezen ali aktivne okužbe pljuč (npr. pljučnico).

#### Bolezni sečil

Uporabe galantamina ne priporočamo pri bolnikih z zastajanjem seča ali pri tistih, ki okrevajo po kirurškem posegu na sečnem mehurju.

#### Kirurški in drugi medicinski posegi

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

#### Zdravilo Spegal SR vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamične interakcije

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

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

### Farmakokinetične interakcije

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

Sočasno jemanje s hrano upočasni hitrost absorpcije galantamina, ne vpliva pa na njen obseg. Da bi zmanjšali holinergične neželene učinke, priporočamo jemanje zdravila Spegal SR s hrano.

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

Raziskave medsebojnega učinkovanja zdravil so pokazale za približno 40 % večjo biološko uporabnost galantamina med sočasnim zdravljenjem s paroksetinom (močnim zaviralcem CYP2D6) ter za 30 % oziroma 12 % med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom oziroma z eritromicinom (zaviralca CYP3A4). Zato so lahko na začetku zdravljenja z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. s kinidinom, paroksetinom ali fluoksetinom) ali CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, ali ritonavirjem) pogostejši holinergični neželeni učinki, zlasti slabost 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), v odmerkih 10 mg enkrat na dan 2 dni in nato 10 mg dvakrat na dan 12 dni, ni vplival na farmakokinetiko galantamina (16 mg kapsule galantamina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja.

### *Vpliv galantamina na presnovo drugih zdravil*

Terapevtski odmerki po 24 mg galantamina na dan niso vplivali na kinetiko digoksina, čeprav so posamezne interakcije možne (glejte tudi farmakodinamične interakcije).

Terapevtski odmerki po 24 mg galantamina na dan niso vplivali na kinetiko in protrombinski čas varfarina.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Za galantamin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. 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 raziskave niso bile opravljene, zato ženske, ki se zdravijo z galantaminom, ne smejo dojiti.

### Plodnost

Učinek galantamina na plodnost pri človeku ni bil ocenjen.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Galantamin ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Simptomi vključujejo omotico in zaspanost, zlasti v prvih tednih zdravljenja.

#### 4.8 Neželeni učinki

V spodnji preglednici so podatki iz osmih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj galantamina (N=6.502), petih odprtih kliničnih preskušanj (N=1.454) in iz spontanih poročil v obdobju trženja. Najpogostejše poročana neželena učinka sta bila navzea (21 %) in bruhanje (11 %). Nastopila sta predvsem v obdobju določanja odmerkov in sta večinoma 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.

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 tablet galantamina.

Ocena pogostnosti: 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 ( $< 1/10.000$ ).

| Organski sistem                                      | Pogostnost neželenih učinkov |                                                                                               |                                                                                                           |                                 |
|------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                      | Zelo pogosti                 | Pogosti                                                                                       | Občasni                                                                                                   | Redki                           |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                     |                              |                                                                                               | preobčutljivost                                                                                           |                                 |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                |                              | zmanjšanje teka                                                                               | dehidracija                                                                                               |                                 |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                           |                              | halucinacije, depresija                                                                       | vidne halucinacije, slušne halucinacije                                                                   |                                 |
| <b>Bolezni živčevja</b>                              |                              | sinkopa, omotica, tremor, glavobol, somnolenca, letargija                                     | parestezija, disgevizija, hipersomnija, epileptični krči*                                                 |                                 |
| <b>Očesne bolezni</b>                                |                              |                                                                                               | zamegljen vid                                                                                             |                                 |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> |                              |                                                                                               | tinitus                                                                                                   |                                 |
| <b>Srčne bolezni</b>                                 |                              | bradikardija                                                                                  | supraventrikularne ekstrasistole, atrioventrikularni blok prve stopnje, sinusna bradikardija, palpitacije | popolni atrioventrikularni blok |
| <b>Žilne bolezni</b>                                 |                              | hipertenzija                                                                                  | hipotenzija, vročinski oblivi                                                                             |                                 |
| <b>Bolezni prebavil</b>                              | bruhanje, navzea             | bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, driska, dispepsija, nelagodje v trebuhu | bljuvanje                                                                                                 |                                 |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in</b>                    |                              |                                                                                               |                                                                                                           | hepatitis                       |

|                                                              |  |                                     |                                    |                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>žolčevodov</b>                                            |  |                                     |                                    |                                                                                              |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              |  |                                     | povečano potenje                   | Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantematska pustuloza, multiformni eritem |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> |  | mišični krči                        | mišična oslabeledost               |                                                                                              |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       |  | utrujenost, astenija, slabo počutje |                                    |                                                                                              |
| <b>Preiskave</b>                                             |  | zmanjšanje telesne mase             | povečane vrednosti jetrnih encimov |                                                                                              |
| <b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>        |  | padci, laceracije                   |                                    |                                                                                              |

\*Poročila o učinkih povezanih s skupino zdravil zaviralci acetilholinesteraze, ki se uporablja za zdravljenje demence, vključujejo konvulzije/krče (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 domnemnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.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, parasimpatično živčevje in živčnomišični stik. Poleg mišične oslabeledosti ali fascikulacij se lahko pojavijo nekateri ali vsi znaki holinergične krize: huda slabost, bruhanje, gastrointestinalni krči, slinjenje, solzenje, uhajanje seča in blata, potenje, bradikardija, hipotenzija, kolaps in konvulzije. Naraščajoča mišična oslabeledost skupaj s povečano trahealno sekrecijo in z bronhospazmom lahko vodi do smrtno nevarne obstrukcije dihalnih poti.

V obdobju trženja so v povezavi z nenamernim prevelikim odmerjanjem galantamina poročali o *torsades de pointes*, podaljšanju intervala QT, bradikardiji, ventrikularni tahikardiji in kratkotrajni izgubi zavesti. V enem primeru, v katerem je količina preveč zaužitega galantamina znana, je bilo v enem dnevu zaužitih osem 4-miligramskih tablet (skupaj 32 mg).

V drugih dveh primerih nenamernega zaužitja 32 mg (navzea, bruhanje in suha usta; navzea, bruhanje in substernalne bolečine v prsnem košu) in enem primeru zaužitja 40 mg (bruhanje) je bila potrebna kratka hospitalizacija, katere namen je bil opazovati bolnike, ki so kasneje popolnoma okrevale. Pri bolniku, ki je jemal predpisan odmerek 24 mg na dan in je v preteklih dveh letih že imel halucinacije, nato pa je pomotoma 34 dni prejemal odmerek 24 mg dvakrat na dan, so se pojavile halucinacije, ki so zahtevale hospitalizacijo. 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 potenju, bruhanju, bradikardiji in skorajšnji sinkopi, zaradi česar je bilo potrebno zdravljenje v bolnišnici. Simptomi so izginili v 24 urah.

## Zdravljenje

Kot v vseh primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi. V hudih primerih je kot splošen antidot za holinomimetike mogoče uporabiti antiholinergična zdravila, npr. atropin. Priporoča se začetni odmerek 0,5 do 1 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, kjer 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 acetilholinesteraze. 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 demenco Alzheimerjevega tipa.

#### Klinične študije

Galantamin je bil prvotno razvit v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem za odmerjanje dvakrat na dan. V kliničnih študijah s placebom, ki so trajale 5 do 6 mesecev, so ugotavljali učinkovitost galantamina v odmerkih po 16, 24 in 32 mg na dan. Pri odmerkih po 16 in 24 mg na 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) ter CIBIC-plus (globalna ocena neodvisnega zdravnika, zasnovana na kliničnem pogovoru z bolnikom in negovalcem).

Izidi poskusov s placebom in uporabo različnih odmerkov galantamina:

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

| Zdravljenje           | Izboljšanje po lestvici ADAS-Cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ter nespremenjen + izboljšan rezultat po lestvici CIBIC-plus |                                           |                       |                 |                                                                   |                                           |                       |                 |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
|                       | Sprememba v DAD $\geq 0$<br>GAL-USA-1 in GAL-INT-1 (6 mesecev)                                                                                           |                                           |                       |                 | Sprememba v ADCS/ADL-Inventory $\geq 0$<br>GAL-USA-10 (5 mesecev) |                                           |                       |                 |
|                       | n                                                                                                                                                        | Štev. (%)<br>oseb, ki<br>so se<br>odzvale | Primerjava s placebom |                 | n                                                                 | Štev. (%)<br>oseb, ki<br>so se<br>odzvale | Primerjava s placebom |                 |
|                       |                                                                                                                                                          |                                           | Razlika<br>(95-% IZ)  | Vrednost<br>p** |                                                                   |                                           | Razlika<br>(95-% IZ)  | Vrednost<br>p** |
| Klasični ITT*         |                                                                                                                                                          |                                           |                       |                 |                                                                   |                                           |                       |                 |
| placebo               | 422                                                                                                                                                      | 21 (5,0)                                  | -                     | -               | 273                                                               | 18 (6,6)                                  | -                     | -               |
| Gal<br>16 mg/dan      | -                                                                                                                                                        | -                                         | -                     | -               | 266                                                               | 39 (14,7)                                 | 8,1 (3,13)            | 0,003           |
| Gal<br>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<br>16 mg/dan                                                                                                                                                                                                      | -   | -         | -          | -       | 253 | 36 (14,2) | 7,7 (2,13) | 0,005 |
| Gal<br>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<br>**CMH (Cochran-Mantel-Haenzel analysis) preizkus razlike v primerjavi s placebom<br>*** LOCF: (Last Observation Carried Forward) – zadnje ocene prenesene naprej |     |           |            |         |     |           |            |       |

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 in v katerem so uporabljali prilagodljiv režim odmerjanja 16 ali 24 mg na dan, odmerke pa so povečevali v 4-tedenskih presledkih. Pozitivno kontrolo 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 sta bili primarna kriterija učinkovitosti, ter na podlagi rezultatov na lestvicah ADCS-ADL in NPI, ki sta bili sekundarna cilja raziskave. Galantamin 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, ki temelji na izboljšanju rezultata ADAS-cog/11 za najmanj 4 točke v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, na nespremenjenem + izboljšanem skupnem rezultatu ADL (0) ter na neposlabšanem rezultatu CIBIC-plus (1–4). Glejte spodnjo tabelo.**

| GAL-INT-10                                                                 | Placebo<br>(n = 245) | GAL-IR*<br>(n = 225) | GAL-PR**<br>(n = 238) | Vrednost p<br>(GAL-PR** v primerjavi s<br>placebom) |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| Skupni odziv:<br>n (%)                                                     | 20 (8,2)             | 43 (19,1)            | 38 (16,0)             | 0,008                                               |
| * tablete s takojšnjim sproščanjem<br>** kapsule s podaljšanim sproščanjem |                      |                      |                       |                                                     |

#### *Vaskularna demenca ali Alzheimerjeva bolezen s cerebrovaskularno boleznijo*

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). 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, 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. Običajno se pojavlja v obliki S, R, S-izomera. 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.

### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost galantamina je velika, znaša kar  $88,5 \pm 5,4$  %. Kapsule s podaljšanim

sproščanjem so glede na  $AUC_{24ur}$  in  $C_{min}$  bioekvivalentne dvakrat dnevnu odmerjanju tablet s takojšnjim sproščanjem. Vrednost  $C_{max}$  je dosežena po 4,4 ure in je za približno 24 % manjša 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.

#### Porazdelitev

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

#### Biotransformacija

Do 75 % 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 med ljudmi s slabo in ljudmi z dobro presnovo CYP2D6. V plazmi ljudi z dobro in ljudi s slabo presnovo gre večina radioaktivnosti na račun nespremenjenega galantamina in njegovega glukuronida. Po uporabi enkratnega odmerka v plazmi ljudi s slabo in ljudi z dobro presnovo niso našli nobenega aktivnega presnovka galantamina (norgalantamina, O-demetilgalantamina in O-demetil-norgalantamina) v njegovi nekonjugirani obliki. Norgalantamin je bilo mogoče zaslediti v plazmi bolnikov po dajanju večkratnih odmerkov, vendar pa ni predstavljal več kot 10 % ravni galantamina. Raziskave *in vitro* so pokazale, da je inhibicijski potencial galantamina 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 3,33 ml/s (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 seču 90 do 97 % radioaktivno označenega galantamina, v blatu pa 2,2 do 6,3 %. Po intravenski infuziji in peroralni uporabi se je 18 do 22 % odmerka izločilo v seču v 24 urah kot nespremenjeni galantamin z ledvičnim očistkom  $1,14 \pm 0,37$  ml/s ( $68,4 \pm 22,0$  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 galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco

Podatki iz kliničnih raziskav pri bolnikih kažejo, da so plazemske koncentracije galantamina pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo za 30 do 40 % večje kot pri zdravih mladih ljudeh, predvsem zaradi starosti in zmanjšane ledvične delovanja. Na osnovi farmakokinetične analize populacije je očistek pri ženskah za 20 % manjši kot pri moških.

Večjih vplivov starosti ali rase na očistek galantamina niso ugotovili. Očistek galantamina pri ljudeh s slabo presnovo CYP2D6 je za približno 25 % manjši kot pri ljudeh z dobro presnovo, vendar velikih razlik niso opazili. Zato presnovne značilnosti pri bolnikih nimajo kliničnega pomena za splošno populacijo.

#### Posebne populacije bolnikov

##### Okvara ledvic

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).

### *Okvara jeter*

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).

### *Povezava med farmakokinetiko in farmakodinamiko*

V obsežnih preskušanjih III. faze z uporabo odmerkov po 12 in 16 mg dvakrat na dan niso opazili povezave med povprečnimi koncentracijami v plazmi in parametri za ugotavljanje učinkovitosti (tj. spremembo v lestvicah ADAS-cog/11 in CIBIC-plus po 6 mesecih). 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 slabost 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 človeka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazale manjšo upočasnitev razvoja pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so manjši od praga toksičnosti pri brejih samicah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Tabletno jedro s podaljšanim sproščanjem:*

natrijev lavrilsulfat  
kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta B)  
hipromeloza  
karbomeri  
hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat  
smukec

*Ovojnica 8-miligradske kapsule:*

želatina  
titanov dioksid (E 171)  
tiskarsko črnilo:  
šelak  
propilenglikol  
koncentrirana raztopina amoniaka  
črni železov oksid (E 172)  
kalijev hidroksid

*Ovojnica 16-miligradske in 24-miligradske kapsule:*

želatina  
titanov dioksid (E 171)  
rdeči železov oksid (E 172)  
rumeni železov oksid (E 172)  
tiskarsko črnilo:  
šelak  
propilenglikol

koncentrirana raztopina amoniaka  
črni železov oksid (E 172)  
kalijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al ali PVC/PE/PVDC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

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**

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

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

H/11/01450/001-054

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

Datum prve odobritve: 23. 09. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 06. 2016

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

20. 5. 2022