

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Galafix 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Galafix 8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Galafix 12 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi Galafix 4 mg tabletti sisältää galantamiinihydrobromidia vastaten 4 mg galantamiinia.  
Yksi Galafix 8 mg tabletti sisältää galantamiinihydrobromidia vastaten 8 mg galantamiinia.  
Yksi Galafix 12 mg tabletti sisältää galantamiinihydrobromidia vastaten 12 mg galantamiinia.

Apuaineet:

Galafix 4 mg kalvopäällysteiset tabletit: jokainen tabletti sisältää 30,574 mg laktoosimonohydraattia  
Galafix 8 mg kalvopäällysteiset tabletit: jokainen tabletti sisältää 61,147 mg laktoosimonohydraattia  
Galafix 12 mg kalvopäällysteiset tabletit: jokainen tabletti sisältää 91,574 mg laktoosimonohydraattia  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Galafix 4 mg kalvopäällysteiset tabletit: luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti.  
Galafix 8 mg kalvopäällysteiset tabletit: vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella yksi jakouurre. Kalvopäällysteinen tabletti voidaan puolittaa.  
Galafix 12mg kalvopäällysteiset tabletit: oranssinruskea, pyöreä, kaksoiskupera tabletti.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Galantamiini on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvan lievän tai kohtalaisen vaikean dementian oireenmukaiseen hoitoon.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Aikuiset / Vanhukset

*Antotapa*

Galafix-tabletit annetaan kahdesti päivässä, mieluiten aamu- ja ilta-aterian yhteydessä. Riittävä nesteen saanti hoidon aikana on varmistettava (ks. kohta 4.8).

*Ennen hoidon aloittamista*

Todennäköisen Alzheimerin taudista johtuvan dementian diagnoosi on vahvistettava asianmukaisesti voimassaolevien kliinisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

*Aloitussannos*

Suosittelun aloitusannos on 8 mg/vrk (4 mg kahdesti vuorokaudessa) neljän viikon ajan.

## *Ylläpitoannos*

Annostus ja potilaan galantamiinilääkityksen sietokyky on arvioitava säännöllisesti, mieluiten kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen galantamiinista saatava kliininen hyöty ja lääkitymisen sietokyky on arvioitava säännöllisesti voimassaolevien kliinisten suositusten mukaisesti. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kun siitä on terapeuttista etua potilaalle ja potilas sietää galantamiinilääkityksen. Galantamiinihoidon lopettamista on harkittava, ellei terapeuttista tehoa ole enää osoitettavissa tai jos potilas ei siedä lääkitystä.

- Ylläpitoannos on aluksi 16 mg/vrk (8 mg kahdesti vuorokaudessa), ja tätä annosta tulee käyttää vähintään 4 viikkoa.

- Annoksen suurentamista ylläpitoannokseen 24 mg/vrk (12 mg kahdesti vuorokaudessa) on harkittava yksilöllisesti, kun kliininen hyöty ja siedettävyyden on ensin arvioitu asianmukaisesti.

- Jos yksittäisellä potilaalla ei saavuteta parempaa vastetta annoksella 24 mg/vrk tai jos potilas ei siedä tätä annosta, on harkittava annoksen pienentämistä tasolle 16 mg/vrk.

- Hoidon äkillinen lopettaminen (esim. ennen leikkausta) ei johda oireiden tilapäiseen pahenemiseen.

## Lapset

Galantamiinin antamista lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

## Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, lääkitys suositellaan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella aloitettavaksi annoksella 4 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan, mieluiten aamuisin. Sen jälkeen käytetään annosta 4 mg kahdesti vuorokaudessa ainakin 4 viikon ajan eikä vuorokausiannos saa olla yli 8 mg kahdesti vuorokaudessa näillä potilailla. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä yli 9), galantamiinia ei saa käyttää (ks. kohta 4.3). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on yli 9 ml/min, annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 9 ml/min) galantamiinia ei saa käyttää (ks. kohta 4.3).

## Muu samanaikainen hoito

Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti voimakkaita CYP2D6- tai CYP3A4-isoentsyymien estäjiä (ks. kohta 4.5).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle.

- Koska galantamiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma alle 9 ml/min) ei ole tietoa, galantamiinia ei saa käyttää näillä potilasryhmillä. Galantamiinia ei saa käyttää potilailla, joilla on sekä merkittävä munuaisten että maksan vajaatoiminta.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Galantamiini on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvaa lievää tai kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavien potilaiden hoitoon. Galantamiinista ei ole osoitettu hyötyä muuntyyppistä dementiaa tai muuntyyppistä muistin heikkenemistä sairastavilla. Kahdessa kahden vuoden mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa lievää kognitiivista heikkenemistä (lievempi muistin heikkeneminen, joka ei täytä Alzheimerin tautiin liittyvän dementian kriteereitä) sairastavilla ei osoitettu galantamiinihoidosta saatavan hyötyä kognitiivisen heikkenemisen hidastamisessa eikä sairauden kliinisessä konversiossa dementiaksi.

Galantamiiniryhmässä kuolleisuus oli merkitsevästi suurempaa kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä, 14/1026 (1,4 %) galantamiinia saaneilla potilailla ja 3/1022 (0,3 %) lumelääkettä saaneilla potilailla. Kuolemien syyt vaihtelivat. Noin puolet galantamiinin käytön yhteydessä tapahtuneista kuolemista näytti johtuneen erilaisista verisuonistoon liittyvistä syistä (sydäninfarkti, aivohalvaus ja äkkikuolema). Tämän löydöksen merkitystä Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hoidon kannalta ei tiedetä. Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla on tehty vain kuuden kuukauden mittaisia lumelääkekontrolloituja tutkimuksia. Näissä tutkimuksissa ei todettu kuolleisuuden lisääntyneen galantamiiniryhmässä.

Kokeneen lääkärin tulee diagnosoida Alzheimerin tautiin liittyvä dementia voimassaoleviin suosituksiin perustuen. Galantamiinihoito on toteutettava lääkärin seurannassa ja hoito voidaan aloittaa vain jos potilaalla on hoitaja, joka valvoo potilaan lääkkeen ottoa säännöllisesti.

Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden paino laskee. Myös koliiniesteraasiestäjähoidon, esim. galantamiinihoidon, yhteydessä on havaittu painon laskua näillä potilailla. Potilaan painoa on seurattava hoidon aikana.

Muiden kolinomimeettien tavoin galantamiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tiloissa:

*Sydän:* Farmakologisen vaikutustapansa vuoksi kolinomimeeteillä voi olla vagotonista vaikutusta sydämen syketiheyteen (esim. bradykardia). Tämän vaikutuksen mahdollisuus voi olla erityisen merkittävä potilailla, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen johtumishäiriö tai jotka käyttävät samanaikaisesti sydämen syketiheyttä huomattavasti hidastavia lääkkeitä kuten digoksiinia tai beetasalpaajia tai joilla on korjaantumaton elektrolyyttitasapainon häiriö (esim. hyperkalemia, hypokalemia).

Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa galantamiinia potilaille, joilla on kardiovaskulaarisairaus, esim. heti sydäninfarktin jälkeen, äskettäin ilmenneen eteisvärinän, toisen tai korkeamman asteen johtumishäiriön, huonossa hoitotasapainossa olevan rasisusrintakivun, tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, erityisesti NYHA-luokituksen tasot III – IV, yhteydessä.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla ja galantamiinilla hoidetuilla potilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyysissä havaittiin eräiden kardiovaskulaaristen haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntyneen (ks. kohta 4.8).

*Ruoansulatuselimistö:* Suolisto-oireiden varalta on seurattava potilaita, joilla on tavallista suurempi riski saada peptinen haava. Tällaisia potilaita ovat mm. ne, joilla on aiemmin ollut ulkustauti tai joilla on lisääntynyt alttius sairastua tällaisiin sairauksiin esimerkiksi samanaikaisen steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön vuoksi. Galantamiinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on maha-suolikanavan tukos tai jotka ovat toipumassa maha-suolikanavan alueen leikkauksesta.

*Hermosto:* Vaikka kolinomimeetit saattavat jossakin määrin aiheuttaa kouristuskohtauksia, epileptiset kohtaukset saattavat olla myös Alzheimerin taudin ilmentymä. Harvinaisissa tapauksissa kolinergisen tonuksen lisääntyminen saattaa pahentaa parkinsonismioireita.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla ja galantamiinilla hoidetuilla potilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyysissä havaittiin harvinaisia aivoverenkiertohäiriöitä (ks. kohta 4.8). Tämä on huomioitava annettaessa galantamiinia potilaille, joilla on aivoverisuonisairaus.

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:* Kolinomimeettejä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on esiintynyt vaikeaa astmaa tai keuhkohtaumatautia tai aktiivisessa vaiheessa olevaa keuhkoinfektiota (esim. keuhkokuume).

*Munuaiset ja virtsatie:* Galantamiinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on virtsateiden tukkeuma tai jotka ovat toipumassa rakkoleikkauksesta.

*Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet:* Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinyylikoliinyyppistä lihasrelaksaatiota nukutuksen aikana erityisesti potilailla, joilla on pseudokoliiniesteraasin vajausta.

*Muut:* 12 mg:n tablettien sisältämä paraoranssi (E110) saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Vehnätärkkelys voi aiheuttaa yliherkkyysoireita.

Galafix-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Galantamiinia ei vaikutustapansa vuoksi saa antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettien (kuten ambenonin, donepetsiilin, neostigmiinin, pyridostigmiinin, rivastigmiinin tai systeemisesti annettavan pilokarpiinin) kanssa. Galantamiini voi toimia antikolinergisen lääkityksen vastavaikuttajana. Jos antikolinerginen lääkitys, kuten atropiini, on äkillisesti keskeytettävä, galantamiinin vaikutusten voimistuminen on mahdollista. Kuten kolinomimeettien käytön yhteydessä on odotettavissa, farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen lääkkeiden kanssa, jotka hidastavat sydämen syketiheyttä huomattavasti (esim. digoksiini, beetasalpaajat, tietyt kalsiumkanavaa salpaavat lääkkeet ja amiodaroni). Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa *torsade de pointes* –takykardiaa. Tällaisissa tapauksissa on harkittava EKG-rekisteröinnin tekemistä.

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti voimistaa suksinyylikoliinyyppistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana, erityisesti potilailla, joilla on pseudokoliiniesteraasin vajausta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Galantamiini eliminoituu useiden eri metaboliareittien kautta ja munuaisteitse. Kliinisesti merkitsevien yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni. Merkittävien yhteisvaikutusten esiintymisellä voi kuitenkin potilaskohtaisesti olla kliinistä merkitystä.

Ruuan samanaikainen nauttiminen hidastaa galantamiinin imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytymisasteeseen. Kolinergisten haittavaikutusten minimoimiseksi suositellaan, että Reminyl otetaan ruuan kera.

*Muut galantamiinin metaboliaan vaikuttavat lääkkeet*

Tavanomaiset yhteisvaikutustutkimukset osoittivat galantamiinin hyötyosuuden lisääntyvän noin 40 %:lla paroksetiin (voimakas CYP2D6-estäjä) samanaikaisen käytön aikana sekä 30 %:lla ja 12 %:lla ketokonatsolin ja erytromysiinin (CYP3A4-estäjiä kumpikin) samanaikaisen käytön aikana. Voimakkaiden CYP2D6-estäjien (esim. kinidiinin, paroksetiinin tai fluoksetiinin) tai voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, ritonaviirin) käytön aloituksen yhteydessä potilailla saattaa siksi esiintyä aiempaa enemmän kolinergisiä haittavaikutuksia, lähinnä pahoinvointia ja oksentelua. Näissä tilanteissa galantamiinin ylläpitoannoksen pienentämistä voidaan siedettävyyden perusteella harkita (ks. kohta 4.2).

Memantiinilla, joka on N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptorin antagonisti, ei ollut vaikutusta galantamiinin (Reminyl depotkapseli annoksella 16 mg kerran vuorokaudessa) farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa, kun memantiinia annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa kahden päivän ajan ja sen jälkeen 10 mg kahdesti vuorokaudessa 12 päivän ajan.

*Galantamiinin vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan*

Terapeuttisilla galantamiiniannoksilla 24 mg/vrk ei havaittu vaikutusta digoksiinin kinetiikkaan, vaikka farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia voikin esiintyä (ks. myös Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset).

Terapeuttisilla galantamiiniannoksilla 24 mg/vrk ei havaittu vaikutusta varfariinin kinetiikkaan tai protrombiiniaikaan.

#### **4.6 Käyttö raskauden ja imetyksen aikana**

## Raskaus

Galantamiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

## Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö galantamiini ihmisellä äidinmaitoon, eikä tutkimuksia imettävillä naisilla ole tehty. Siksi galantamiinia käyttävät naiset eivät saa imettää.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Galantamiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja uneliaisuutta voi esiintyä etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

### 4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimpia kliinisissä tutkimuksissa havaittuja haittatapahtumia (esiintyvyys  $\geq 5\%$  ja kaksinkertainen lumelääkkeeseen verrattuna) olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, dyspepsia, ruokahaluttomuus, väsymys, huimaus, päänsärky, uneliaisuus ja painon lasku. Pahoinvointia, oksentelua ja ruokahaluttomuutta havaittiin tavallisemmin naisilla.

Muita tavallisia kliinisissä tutkimuksissa havaittuja haittatapahtumia (esiintyvyys  $\geq 5\%$  ja  $\geq$  kuin lumelääkkeellä) olivat sekavuus, masennus, kaatuilu, vammat, unettomuus, nuha ja virtsatieinfektio.

Suurin osa näistä haittatapahtumista esiintyi annostitrauksen aikana. Tavallisimmat haittatapahtumat eli pahoinvointi ja oksentelu kestivät useimmissa tapauksissa alle viikon, ja suurimmalla osalla potilaista niitä esiintyi vain kerran. Antiemeettien määräämisestä ja riittävän nesteensaannin varmistamisesta voi olla apua tällaisissa tapauksissa.

*Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittatapahtumat.*

| Elinjärjestelmä               | Hyvin yleiset | Yleiset   | Melko harvinaiset | Harvinaiset  | Hyvin harvinaiset |
|-------------------------------|---------------|---|-------------------|--|-------------------|
| Infektiot                     |               | Nuha<br>Virtsatieinfektiot  |                   |  |                   |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus |               | Ruokahaluttomuus<br>Painon lasku  |                   | Nestehukka (joka johtaa äkilliseen tai vaikeaan munuaisten vajaatoimintaan)<br>Hypokalemia |                   |
| Psyykkiset häiriöt            |               | Sekavuus<br>Masennus (johon liittyy erittäin harvoin itsemurhakäyttäytyminen)<br>Unettomuus |                   | Aggressiivisuus<br>Levottomuus<br>Aistiharhat  |                   |
| Hermosto                      |               | Huimaus   | Parestesia        | Kouristuskohtaukset  | Parkinsonismi     |

|   |                           |   |   |                      |  |
|---|---------------------------|---|---|----------------------|--|
|   |                           | Uneliaisuus<br>Synkopee<br>Vapina                           |   | t                    | n paheneminen                                    |
| Kuulo ja tasapainoelin                        |                           |   | Tinnitus  |                      |  |
| Sydän   |                           |   | Eteisperäinen rytmihäiriö<br>Sydäninfarkti<br>Sydänlihaskeskemia<br>Sydämen-tykytys | Bradykardia (vaikea) | Eteis-kammiokatkos                               |
| Verisuonisto                                  |                           | Hypertensio   | Sydän- ja verisuonisairaus<br>TIA-kohtaus   |                      | Verenpaineen lasku                               |
| Ruoansulatuselimistö                          | Oksentelu<br>Pahoinvointi | Vatsakipu<br>Ripuli<br>Dyspepsia                            |   |                      | Nielemishäiriö<br>Maha-suolikanavan verenvuoto   |
| Maksa ja sappi                                |                           |   |   |                      | Maksan entsyymi-arvojen kohoaminen<br>Hepatiitti |
| Iho ja ihonalainen kudos                      |                           |   |   | Ihottuma             | Hikoilun lisääntyminen                           |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 |                           |   | Lihas-kouristukset jaloissa   |                      |  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |                           | Astenia<br>Väsytys<br>Kuume<br>Päänsärky<br>Huonovointisuus |   |                      |  |

|                       |  |                    |  |  |  |
|-----------------------|--|--------------------|--|--|--|
| Vammat ja myrkytykset |  | Kaatuilu<br>Vammat |  |  |  |
|-----------------------|--|--------------------|--|--|--|

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10000$ ).

Osa näistä haittavaikutuksista saattaa liittyä galantamiinin kolinomimeettisiin ominaisuuksiin tai ne voivat toisinaan liittyä ikääntyvällä väestöllä tavalliseen taustalla olevan sairauden ilmenemiseen tai pahenemiseen.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Huomattavan galantamiiniyliannoksen oireiden ja löydösten oletetaan olevan samanlaisia kuin muiden kolinomimeettien yliannostuksissa. Nämä vaikutukset liittyvät useimmiten keskushermoston, parasympaattisen hermoston ja hermo-lihasliitoksen toimintahäiriöihin. Lihashaikkouden tai faskikulaatioiden lisäksi potilaalle voi kehittyä jokin tai kaikki seuraavista kolinergisen kriisin oireista: voimakas pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan kouristelu, lisääntynyt syljen ja kyynelnesteen erityys, lisääntynyt virtsaamistarve, suolen toiminnan vilkastuminen, hikoilu, bradykardia, hypotensio, kollapsi ja kouristukset. Lisääntyvän lihashaikkouden, trakeaalisen liikaerityksen ja bronkospasmin yhdistelmä saattaa johtaa henkeäuhkaavaan hengityslamaan.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu *torsade de pointes* -takykardiaa, QT-ajan pitenemistä, bradykardiaa, kammiotakykardiaa ja lyhytaikaista tajunnanmenetystä liittyen epähuomiossa otettuihin galantamiinin yliannoksiin. Yhdessä tapauksessa, jossa annos tiedetään, otettiin yhden vuorokauden aikana kahdeksan 4 mg:n tablettia (yhteensä 32 mg).

Kahdessa muussakin tapauksessa potilas otti vahingossa 32 mg (pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen; pahoinvointi, oksentelu, rintalastanalainen kipu) ja yhdessä tapauksessa 40 mg (oksentelu). Näiden potilaiden oireet palautuivat täysin lyhyen sairaalassa tapahtuneen seurannan jälkeen. Eräs potilas, jolle oli määrätty 24 mg vuorokaudessa ja jolla oli esiintynyt aistiharhoja kuluneen kahden vuoden aikana, sai vahingossa 24 mg kahdesti vuorokaudessa 34 päivän ajan. Hänelle kehittyi sairaalahoitoa vaatineita aistiharhoja. Toinen potilas, jolle oli määrätty 16 mg vuorokaudessa oraaliliuksena, sai epähuomiossa 160 mg (40 ml). Hänellä ilmeni hikoilua, oksentelua ja bradykardiaa ja tuntia myöhemmin hän lähes pyörtyi, minkä johdosta hänet otettiin sairaalaan. Oireet hävisivät 24 tunnin kuluessa.

### Hoito

Vitaalitoiminnoista ja yleishoidosta tulee huolehtia, kuten muissakin yliannostustapauksissa. Vaikeissa tapauksissa kolinomimeettien yleisenä vastalääkkeenä voidaan käyttää antikolinergejä, esim. atropiinia. Suositeltu aloitusannos on 0,5 - 1,0 mg i.v., ja sen jälkeen annokset määräytyvät kliinisen vasteen perusteella.

Koska yliannoksen hoitomenetelmät kehittyvät jatkuvasti, on hyvä ottaa yhteyttä myrkytystietokeskukseen, joka antaa uusimmat suositukset yliannoksen hoidosta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Dementialääkkeet; ACT-koodi: N06DA04.

Galantamiini on tertiäärinen alkaloidi, joka on selektiivinen, kilpaileva ja reversiibeli asetyylikoliiniesteraasin estäjä. Sen lisäksi galantamiini voimistaa asetyylikoliinin sisäistä vaikutusta nikotiinireseptoreihin, mahdollisesti sitoutumalla reseptorin allosteriseen kohtaan. Tämän johdosta

kolinergisen järjestelmän aktiivisuus lisääntyy, mikä puolestaan voi parantaa Alzheimer-tyyppistä dementiaa sairastavien potilaiden kognitiivisia toimintoja.

## Kliiniset tutkimukset

Galantamiinin tehokkaat annokset lumekontrolloiduissa, 5–6 kuukautta kestäneissä kliinisissä kokeissa olivat 16, 24 ja 32 mg vuorokaudessa. Näistä annoksista 16 mg:n ja 24 mg:n annoksilla päätettiin olevan paras hyöty/riskisuhde ja ne ovat suositeltavia ylläpitoannoksia. Galantamiinin teho on osoitettu hoidon tulostuloksilla, joilla määritetään sairauden kolme tärkeintä oireyhdistelmää ja yleisarvio: ADAS-Cog (perustuu kognitiiviseen suorituskäyttöön), DAD- ja ADCS-ADL-Inventory (määrittävät selviytymistä päivittäisistä perus- ja välineellisistä toiminnoista), Neuropsychiatric Inventory (asteikko, jolla määritetään käyttöhäiriöitä) ja CIBIC-plus (riippumattoman lääkärin suorittama yleisarvio, joka perustuu potilaan ja omaishoitajan kliiniseen haastatteluun).

**Yhdistetyt analyysitulokset, jotka perustuvat vähintään 4 pisteen paranemiseen ADAS-Cog/11-asteikolla verrattuna lähtötasoon ja CIBIC-plus pistemäärä ennallaan + parantunut (1-4), ja DAD/ADL-pistemäärä ennallaan + parantunut. Ks. alla olevaa taulukkoa.**

| Vähintään 4 pisteen paraneminen lähtötasosta ADAS-Cog/11-asteikolla ja CIBIC-plus ennallaan + parantunut |     |                      |                       |                     |  |                      |                       |                     |
|--|-----|----------------------|-----------------------|---------------------|--|----------------------|-----------------------|---------------------|
| Muutos DAD-pisteissä $\geq 0$<br>GAL-USA-1 ja GAL-INT-1 (kuukausi 6)                                     |     |                      |                       |                     | Muutos ADCS/ADL-Inventory-asteikolla $\geq 0$<br>GAL-USA-10 (kuukausi 5) |                      |                       |                     |
| Hoito  | n   | n (%)<br>vastaajista | Vertailu<br>lumeeseen |                     | n  | n (%)<br>vastaajista | Vertailu<br>lumeeseen |                     |
|  |     |                      | Ero (95 %:n<br>LV)    | p-arvo <sup>†</sup> |  |                      | Ero (95 %:n<br>LV)    | p-arvo <sup>†</sup> |
| <b>Classical ITT</b>   |     |                      |                       |                     |  |                      |                       |                     |
| Lumelääke  | 422 | 21 (5,0)             | -                     | -                   | 273  | 18 (6,6)             | -                     | -                   |
| Gal 16 mg/vrk  | -   | -                    | -                     | -                   | 266  | 39 (14,7)            | 8,1 (3, 13)           | 0,003               |
| Gal 24 mg/vrk  | 424 | 60 (14,2)            | 9,2 (5, 13)           | <0,001              | 262  | 40 (15,3)            | 8,7 (3, 14)           | 0,002               |
| <b>Trad. LOCF *</b>  |     |                      |                       |                     |  |                      |                       |                     |
| Lumelääke  | 412 | 23 (5,6)             | -                     | -                   | 261  | 17 (6,5)             | -                     | -                   |
| Gal 16 mg/vrk  | -   | -                    | -                     | -                   | 253  | 36 (14,2)            | 7,7 (2, 13)           | 0,005               |
| Gal 24 mg/vrk  | 399 | 58 (14,5)            | 8,9 (5, 13)           | <0,001              | 253  | 40 (15,8)            | 9,3 (4, 15)           | 0,001               |

<sup>†</sup> CMH-testi (ero lumeeseen).  
\* LOCF: Last Observation Carried Forward (viimeinen havainto siirretty eteenpäin).

Tulokset 26 viikkoa kestäneestä kaksoissokkoutetusta ja lumekontrolloidusta kliinisestä kokeesta, jossa oli mukana potilaita, joilla oli vaskulaarinen dementia ja potilaita, joilla oli Alzheimerin tauti ja samanaikainen aivoverisuonisairaus ("sekamuotoinen dementia"), osoittivat, että galantamiinin oirenmukainen vaikutus säilyy potilailla, joilla on samanaikainen Alzheimerin tauti ja aivoverisuonisairaus (ks. kohta 4.4. Hermosto). Post-hoc alaryhmäanalyyseissä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta alaryhmässä, joka koostui potilaista, joilla oli pelkkä vaskulaarinen dementia.

Toisessa 26 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli mahdollinen vaskulaarinen dementia, galantamiinihoidosta ei havaittu olevan kliinistä hyötyä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Galantamiini on emäksinen yhdiste, jolla on yksi ionisaatiopakio (pKa 8,2) Se on jonkin verran lipofiilinen, ja sen jakautumiskerroin (Log P) n-oktanolipuskuriliuoksen (pH 12) välillä on 1,09. Sen vesiliukoisuus (pH

6) on 31 mg/ml Galantamiinilla on kolme kiraalista keskusta. S, R, S -muoto on luonnollisesti esiintyvä muoto. Galantamiini metaboloituu osittain useiden sytokromien isoentsyymien, pääasiassa CYP2D6:n ja CYP3A4:n vaikutuksesta. Joidenkin galantamiinin hajoamisen aikana muodostuvien metaboliittien on osoitettu olevan aktiivisia *in vitro*, mutta niillä ei ole merkitystä *in vivo*.

### **Galantamiinin yleiset ominaisuudet**

#### *Imeytyminen*

Imeytyminen on nopeaa, ja  $t_{max}$  saavutetaan on noin 1 tunnin kulutta sekä tablettien ja oraaliuoksen ottamisen jälkeen. Galantamiinin absoluuttinen hyötyosuus on suuri,  $88,5 \pm 5,4$  %. Ateriat hidastavat imeytymistä ja pienentävät huippupitoisuutta  $n(C_{max})$  noin 25 % vaikuttamatta kuitenkaan imeytymisasteeseen (AUC).

#### *Jakautuminen*

Jakautumistilavuuden keskiarvo on 175 l. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, 18 %.

#### *Metabolia*

Jopa 75 % annetusta galantamiinista eliminoituu metaboloitumalla. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2D6 on mukana O-desmetyyligalantamiinin muodostuksessa ja että CYP3A4 osallistuu N-oksidigalantamiinin muodostukseen. Virtsaan ja ulosteisiin erittyneen kokonaisradioaktiivisuuden pitoisuuksissa ei ollut eroa heikon tai tehokkaan CYP2D6-metabolian omaavilla henkilöillä. Heikosti tai tehokkaasti metaboloivien plasmanäytteissä suurin osa radioaktiivisuudesta oli peräisin muuttumattomasta galantamiinista ja sen glukuronidista. Galantamiinin aktiivisia metaboliitteja (norgalantamiini, O-desmetyyligalantamiini ja O-desmetyylinorgalantamiini) ei ollut havaittavissa konjugoitumattomissa muodoissaan heikon ja tehokkaan metabolian omaavien henkilöiden plasmassa kerta-annoksen jälkeen. Norgalantamiinia oli mitattavissa olevia määriä potilaiden plasmassa toistuvien annosten jälkeen, mutta sen osuus galantamiinipitoisuuksista oli vain 10 %. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että galantamiinin estovaikutus ihmisen sytokromi-P450 -järjestelmän tärkeimpiin isoentsyymeihin on erittäin vähäistä.

#### *Eliminaatio*

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa laskevat biekspotentiaalisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika on terveillä koehenkilöillä n. 7–8 tuntia. Tyypillinen oraalinen puhdistuma on kohdeväestössä on n. 200 ml/min, ja yksilöiden välinen vaihtelu on väestöanalyysin mukaan 30 %. Seitsemän päivän kuluttua suun kautta otetusta 4 mg:n  $^3H$ -galantamiinin kerta-annoksesta 90–97 % radioaktiivisuudesta on todettavissa virtsassa ja 2,2–6,3 % ulosteissa. Laskimoon annetun infuusion ja suun kautta otetun annoksen jälkeen 18–22 % annoksesta erittyi muuttumattomana galantamiinina virtsaan 24 tunnissa, ja munuaispuhdistuma oli tällöin  $68,4 \pm 22,0$  ml/min, joka on 20–25 % kokonaisplasmapuhdistumasta.

#### *Annoslineaarisuus*

Toistuvien, suun kautta kahdesti päivässä otettujen 12 ja 16 mg:n galantamiiniannosten jälkeen plasman minimipitoisuuksien keskiarvo vaihteli välillä 29–97 ng/ml ja huippupitoisuuksien välillä 42–137 ng/ml. Galantamiinin farmakokinetiikka on lineaarinen annosalueella 4–16 mg kahdesti vuorokaudessa. Galantamiinin kumuloitumista ei havaittu kuukausien 2 ja 6 välillä potilailla, jotka saivat galantamiinia 12 tai 16 mg kahdesti vuorokaudessa.

### **Potilaasta riippuvat ominaisuudet**

Kliinisistä potilastutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että galantamiinin pitoisuudet plasmassa ovat 30–40 % suuremmat Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla verrattuna nuoriin terveisiin vapaaehtoiisiin. Farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella naispuolisten tutkimushenkilöiden puhdistuma on 20 % pienempi kuin miehillä. Iän sinänsä tai etnisen taustan ei ole todettu vaikuttavan galantamiinin

puhdistumaan. Galantamiinin puhdistuma on CYP2D6-isoentsyymien välityksellä heikosti metaboloivilla henkilöillä noin 25 % pienempi kuin tehokkaasti metaboloivilla, mutta populaatiossa ei ole havaittavissa kaksihuippuisuutta. Siksi potilaan metaboliastatuksella ei katsota olevan kliinistä merkitystä kokonaispopulaatiossa.

Galantamiinin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samanlaiset koehenkilöillä, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä 5–6) ja terveillä koehenkilöillä. Galantamiinin AUC ja puoliintumisaika suurensivat noin 30 % potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä 7–9) (ks. kohta 4.2)

Eräissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa, havaittiin, että galantamiinin eliminaatio vähenee kreatiniinipuhdistuman pienentyessä. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $\geq 9$  ml/min, plasman huippu- ja minimipitoisuudet eivät suurentuneet verrattuna Alzheimerin tautia sairastaviin potilaisiin. Siten haittavaikutusten määrän ei odoteta lisääntyvän eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

### ***Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde***

Laajoissa faasin III tutkimuksissa ei havaittu selvää korrelaatiota keskimääräisissä pitoisuuksissa plasmassa ja tehokkuusparametrien (eli muutokset ADAS-Cog11- ja CIBIC-plus-pistemäärissä kuukauden 6 kohdalla) välillä, kun käytetyt annokset olivat 12 ja 16 mg kahdesti vuorokaudessa.

Synkooe-potilailla pitoisuudet plasmassa olivat samaa tasoa kuin muilla potilailla, jotka saivat samaa annosta.

Pahoinvoinnin esiintymisen on osoitettu olevan yhteydessä suurempiin huippupitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta 4.5).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityisiin riskeihin ihmisille, lukuun ottamatta galantamiinin farmakodynaamisen vaikutuksen kautta odotettavissa olevia riskejä. Tämä otaksuma perustuu tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin ja tutkimuksiin toistetun annon toksisuudesta, genotoksisuudesta ja karsinogeenisesta potentiaalista.

Lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat rottien ja kaniinien kehityksen lievää hidastumista annoksilla, jotka ovat pienempiä kuin toksinen kynnystaso tiineillä naaraila.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

kalsiumfosfaatti  
laktoosimonohydraatti  
magnesiumstearaatti  
mikrokiteinen selluloosa  
talkki  
vehnätkätkelys.

*Kalvopäällyste:*

hypromelloosi  
propyleeniglykoli  
talkki  
titaanidioksidi (E171).

4 mg:n tabletti sisältää myös keltaista rautaoksidia (E172).

8 mg:n tabletti sisältää myös keltaista ja punaista rautaoksidia (E172).  
12 mg:n tabletti sisältää myös punaista rautaoksidia ja paraoranssia (E110).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tabletit on pakattu valoa läpäisemättömiin PVC-PE-PVdC/Alu-läpipainopakkauksiin tai Alu/Alu-läpipainopakkauksiin.

Saatavana olevat pakkauskoot: 4 mg; 8 mg ja 12 mg: 10, 14, 20, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 112, 120 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG)  
Van-der-Smissen-Str. 1  
22767 Hamburg  
Saksa  
Puh: + 49 (0) 40 44 18 09 0  
Faksi: + 49 (0) 40 44 18 09 26

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

4 mg: 23843  
8 mg: 23844  
12 mg: 23845

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.10.2009