

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REMINYL 4 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraaliliuosta sisältää galantamiinihydrobromidia, mikä vastaa 4 mg galantamiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: metyyliiparahydroksibentsoatti, propyyliiparahydroksibentsoatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas ja väritön oraaliliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reminyl on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvan lievän tai kohtalaisen vaikean demencian oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset / iäkkäät potilaat

Ennen hoidon aloittamista

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

Aloituseros

Suosittelut aloituseros on 8 mg/vrk (4 mg kahdesti vuorokaudessa) 4 viikon ajan.

Ylläpitoannos

Annostus ja potilaan galantamiinilääkityksen sietokyky on arvioitava säännöllisesti, mieluiten 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen galantamiinista saatava kliininen hyöty ja lääkituksen 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 siedettävyys 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 lopettaminen

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

Munuaisten vajaatoiminta

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on ≥ 9 ml/min, annosta ei tarvitse muuttaa.

Galantamiini on vasta-aiheista potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 9 ml/min (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 7–9), lääkitys suositellaan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella aloitettavaksi annoksella 4 mg kerran vuorokaudessa vähintään 1 viikon ajan, mieluiten aamuisin. Sen jälkeen käytetään annosta 4 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 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.

Muu samanaikainen hoito

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää galantamiinia pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityyppiset dementiat

Reminyl 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 2 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 merkittävästi 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.

Galantamiiniryhmässä ei havaittu 2045 lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla tehdyssä pitkäkestoisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa kuolleisuuden lisääntymistä. Kuolleisuus oli lumeryhmässä huomattavasti suurempi kuin galantamiiniryhmässä. Lumeryhmässä kuoli 56/1021 (5,5 %) potilasta, ja galantamiiniryhmässä kuoli 33/1024 (3,2 %) potilasta (riskisuhde [HR] 0,58 ja 95 %:n luottamusväli [0,37, 0,89]; p = 0,011).

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.

Vakavat ihoreaktiot

Reminyl-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ihoreaktioita (Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia) (ks. kohta 4.8). Potilaille pitää kertoa, mitkä ovat vakavien ihoreaktioiden oireet, ja Reminyl-hoito suositellaan lopettamaan ihottuman ensimmäisten oireiden ilmaantuessa.

Painon seuranta

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

Varovaisuutta edellyttävät sairaudet

Muiden kolinomimeettien tavoin galantamiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tiloissa:

Sydänsairaudet

Farmakologisen vaikutustapansa vuoksi kolinomimeeteillä voi olla vagotonista vaikutusta sydämen sykетиheyteen, bradykardia ja minkä tahansa tyyppinen eteis-kammiosolmukkeen katkos mukaan lukien (ks. kohta 4.8). Tämän vaikutuksen mahdollisuus voi olla erityisen merkittävä potilailla, joilla on sairas sinus - oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen johtumishäiriö tai jotka käyttävät samanaikaisesti sydämen sykетиheyttä 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).

Ruoansulatuselimistön sairaudet

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.

Hermostosairaudet

Galantamiinin käytön yhteydessä on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). 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.

Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan sairaudet

Kolinomimeettejä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on esiintynyt vaikeaa astmaa tai keuhkohtaumatautia tai aktiivisessa vaiheessa olevaa keuhkoinfektiota (esim. keuhkokuume).

Munuais- ja virtsatie-sairaudet

Galantamiinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on virtsateiden tukkeuma tai jotka ovat toipumassa rakkoleikkauksesta.

Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinyylioliinyyppistä lihasrelaksaatiota nukuksen aikana erityisesti potilailla, joilla on pseudokoliiniesteraasin vajausta.

Reminyl-oraaliliuoksen apuaine

Reminyl-oraaliliuoksen sisältämä metyyliiparahydroksibentsoaatti ja propyyliiparahydroksibentsoaatti voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 6 ml:aa Reminyl 4 mg/ml-liuosta (joka vastaa Reminyl-valmisteen päivittäistä enimmäisannosta) eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Galantamiinia ei vaikutustapansa vuoksi saa antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettien (kuten ambenonin,

donepetsiiliin, neostigmiiniin, pyridostigmiiniin, rivastigmiiniin tai systeemisesti annettavan pilokarpiiniin) 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 suksinyylikoliinityypistä 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, paroksetiin tai fluoksetiin) 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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 imettäville naisilla ole tehty. Siksi galantamiinia käyttävät naiset eivät saa imettää.

Hedelmällisyys

Galantamiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään Reminyl-valmisteella tehdyistä kahdeksasta lumekontrolloidusta, kaksoissokkoutetusta kliinisestä tutkimuksesta (N = 6 502), viidestä avoimesta kliinisestä tutkimuksesta (N = 1 454) ja markkinoille tulon jälkeisestä spontaaniraportoinnista saatuja tietoja. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (21 %) ja oksentelu (11 %). Näitä haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa annostitrauksen aikana ja ne kestivät useimmiten alle viikon. Suurimmalla osalla potilaista niitä esiintyi vain kerran. Antiemeettien määräämisestä ja riittävän nesteensaannin varmistamisesta voi olla apua tällaisissa tapauksissa.

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Esiintymistiheys			
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen	Nestehukka	
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat, masennus	Näköharhat, kuuloharhat	
Hermosto		Pyörtyminen, heitehuimaus, vapina, päänsärky, uneliaisuus, letargia	Parestesiat, makuhäiriö, liikaunisuus, kouristuskohtaukset*	
Silmät			Näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus	
Sydän		Bradykardia	Supraventrikulaarinen ekstrasystolia, ensimmäisen asteen eteiskammiokatkos, sinus bradykardia, sydämentykytys	Täydellinen eteiskammiokatkos
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine	Matala verenpaine, punoitus	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Esiintymistiheys			
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Ruoansulatus-elimistö	Oksentelu, pahoinvointi	Vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, dyspepsia, vatsavaivat	Yökkääminen	
Maksa ja sappi				Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos			Liikahikoilu	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihakouristukset	Lihashyökkäykset	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, voimattomuus, huonovointisuus		
Tutkimukset		Painon lasku	Maksaentsyymi-arvojen kohoaminen	
Vammat ja myrkytykset		Kaatuilu, nirhaumat		

* Kouristukset/kouristuskohtaukset ovat asetyyliholiiniesteraasin estäjien luokkaan kuuluvien dementiaalilääkkeiden käytössä raportoitu luokkavaikutus (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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. Lihashyökkäyksen tai faskikulaatioiden lisäksi potilaalle voi kehittyä jokin tai kaikki seuraavista kolinergisen kriisin oireista: voimakas pahoinvointi, oksentelu, mahasuolikanavan kouristelu, lisääntynyt syljen ja kyynelnesteen erityminen, lisääntynyt virtsaamistarve, suolen toiminnan vilkastuminen, hikoilu, bradykardia, hypotensio, kollapsi ja kouristukset. Lisääntyvän lihashyökkäyksen, 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 epähuuomiota 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 oraaliuoksena, 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 laskimoon, 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
ATC-koodi: N06DA04

Vaikutusmekanismi

Galantamiini, tertiaarinen alkaloidi, on selektiivinen, kilpaileva ja reversiibeli asetyylikoliinierastaasin estäjä. Lisäksi galantamiini voimistaa asetyylikoliinin ominaisvaikutusta nikotiinireseptoreihin, luultavasti sitoutumalla reseptorin allosteriseen sitoutumiskohtaan. Täten Alzheimerin taudista johtuvaa dementiaa sairastavien potilaiden kolinergisen järjestelmän toimintaa voidaan lisätä, jolloin myös kognitiiviset toiminnot paranevat.

Kliiniset tutkimukset

Lumelääkekontrolloiduissa 5–6 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa tehokkaat galantamiiniannokset olivat 16, 24 ja 32 mg/vrk. Näistä 16 ja 24 mg/vrk -annoksilla katsottiin olevan paras hyöty/haitta-suhde ja niitä suositellaankin ylläpitoannoksiksi. Galantamiinin teho on osoitettu käyttäen tulostittareita, jotka mittaavat kolmea sairauden tärkeää oireyhmää, sekä yleisasteikkoa käyttäen: ADAS-Cog (suorituskykyyn perustuva kognition mittaaminen), DAD ja ADCS-ADL-inventaari (päivittäisten perus- ja välineellisten toimintojen mittaaminen), NPI (Neuropsychiatric Inventory, neuropsykiatrinen käytöshäiriöitä arvioiva asteikko) sekä CIBIC-plus (riippumattoman lääkärin suorittama potilaan ja potilasta hoitavan henkilön kliiniseen haastatteluun perustuva yleisarviointi).

Hoitoon reagoineiden potilaiden yhdistelmäanalyysi. Hoitoon reagoinnin kriteerinä on vähintään neljän pisteen parantuminen alkutasoon nähden ADAS-cog/11-asteikolla ja CIBIC-plus muuttumaton + parantunut (1-4), sekä DAD/ADL-pistemäärä muuttumaton + parantunut. Ks. seuraava taulukko.

Hoito	Vähintään neljän pisteen parantuminen alkutasoon nähden ADAS-cog/11-asteikolla ja CIBIC-plus muuttumaton + parantunut							
	Muutos DAD-arvioinnissa ≥ 0 GAL-USA-1 ja GAL-INT-1 (6. kuukausi)				Muutos ADCS/ADL-inventaarissa ≥ 0 GAL-USA-10 (5. kuukausi)			
		Hoitoon reagoivien	Vertailu lumelääkkeeseen			Hoitoon reagoivien	Vertailu lumelääkkeeseen	
	N	määrä (%)	Ero (95 % CI)	p-arvo**	N	määrä (%)	Ero (95 % CI)	p-arvo**
	<i>Klassinen ITT*</i>							
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
<i>Perinteinen LOCF***</i>								
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

* ITT: Intent To Treat
** CMH-testi: ero lumelääkkeeseen verrattuna
*** LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaskulaaridementia tai Alzheimerin tauti ja aivoverenkiertosairus

26 viikon mittaisesta kaksoissokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta saadut tulokset vaskulaaridementiaa sairastavilla potilailla ja Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli samanaikaisesti aivoverisuonisairaus (sekamuotoinen dementia), osoittivat galantamiinin vaikutuksen taudin oireisiin säilyvän niillä potilailla, joilla on Alzheimerin tauti ja samanaikainen aivoverisuonisairaus(ks. kohta 4.4). Alaryhmän post-hoc-analysissä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta pelkästään vaskulaaridementiaa sairastavien alaryhmässä.

Toisessa 26 viikon mittaisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa todennäköistä vaskulaaridementiaa sairastavilla ei osoitettu galantamiinihoidosta kliinistä hyötyä.

5.2 Farmakokinetiikka

Galantamiini on emäksinen yhdiste, jolla on yksi ionisaatiovakio (pKa 8,2). Se on jossakin määrin rasvahakuinen, ja sen jakautumiskerroin (Log P) n-oktanoli/puskuriliuoksen (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*.

Imeytyminen

Imeytyminen on nopeaa, ja t_{max} on noin 1 tunti niin tablettien kuin oraaliuoksenkin ottamisen jälkeen. Galantamiinin absoluuttinen hyötyosuus on suuri, $88,5 \pm 5,4$ %. Ruoka hidastaa imeytymistä ja pienentää huippupitoisuutta noin 25 % vaikuttamatta imeytymisasteeseen (AUC).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Jopa 75 % otetusta 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 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 plasmassa kerta-annoksen ottamisen 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 kohdepopulaatiossa n. 200 ml/min, ja yksilöiden välinen vaihtelu on populaatioanalyysin mukaan 30 %. Seitsemän päivän kuluttua suun kautta otetusta 4 mg:n ³H-galantamiinikerta-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 ± 22,0 ml/min, joka on 20–25 % kokonaisplasmapuhdistumasta.

Annoslinearisuus

Toistuvien, tabletteina 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.

Ominaispiirteet Alzheimer-potilailla

Kliinisistä potilastutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että galantamiinin pitoisuudet plasmassa ovat 30–40 % suuremmat Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla verrattuna nuoriin terveisiin vapaaehtoisiin. Populaation farmakokineettisen analyysin perusteella naispuolisten koehenkilöiden puhdistuma on 20 % pienempi kuin miehillä. Iän sinänsä tai rodun 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.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että galantamiinin poistuminen elimistöstä vähenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä. Kuitenkaan potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 9 ml/min, plasman huippu- ja minimipitoisuudet eivät suurentuneet verrattuna Alzheimer-potilaisiin. Siten haittavaikutusten esiintyvyys ei todennäköisesti lisääny eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Galantamiinin farmakokineettiset ominaisuudet olivat toisiinsa verrannolliset 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).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Suurissa III-faasin tutkimuksissa ei havaittu ilmeistä korrelaatiota keskimääräisten plasman pitoisuuksien ja tehokkuusparametrien (eli muutokset ADAS-Cog11- ja CIBIC-plus-arvioinneissa 6. tutkimuskuukaudella) välillä, kun käytetyt annokset olivat 12 ja 16 mg kahdesti vuorokaudessa.

Plasman pitoisuudet potilailla, joilla esiintyi synkopeeta, olivat samalla pitoisuusalueella kuin muilla samaa annosta saavilla potilailla.

Pahoinvoinnin esiintymisen on osoitettu korreloivan suurempien plasman huippupitoisuuksien kanssa (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat rottien ja kaniinien kehityksen lievää hidastumista annoksilla, jotka ovat alle toksisen tason raskaana oleville naisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)
Sakkariininitriumi
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Ensimmäisen avauskerran jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Oraaliliuos on pakattu ruskeaan 100 ml:n lasipulloon, jossa on LDPE-suukappale, lapsiturvallinen PP/LDPE-suljain ja 6 ml:n LDPE/PS-mittaruisku, jossa on millilitra-asteikko. Mittaruiskun vähimmäistilavuus on 0,5 ml ja enimmäistilavuus 4 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet pullon avaamiseen ja mittaruiskun käyttöön:

Kuva 1: Pullossa on lapsiturvallinen suljin, joka tulee avata seuraavasti:

- Paina muovinen kierrekorkki alas kääntäen sitä samalla vastapäivään.
- Irrota auki kierretty korkki.

Kuva 2: Vie mittaruisku pulloon.

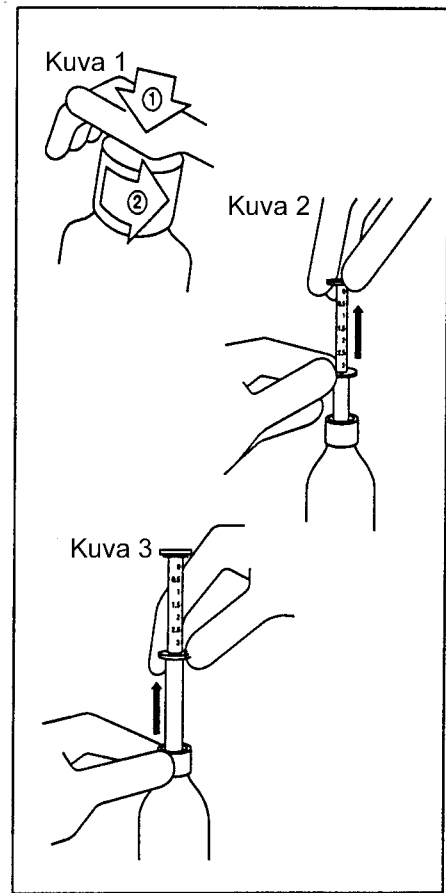
Pidä alarenkaasta kiinni ja vedä samalla ylärengas sen merkin kohdalle, joka vastaa tarvitsemaasi millilitramäärää.

Kuva 3: Pidä kiinni alarenkaasta ja vie mittaruisku kokonaan ulos pullosta.

Tyhjennä mittaruisku johonkin alkoholittomaan juomaan liu'uttamalla ylärengas alas ja juo juoma heti.

Sulje pullo.

Huuhtele mittaruisku vedellä.



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

15676

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2000

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 1.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2020