

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Galantamin Krka 8 mg kovat depotkapselit  
Galantamin Krka 16 mg kovat depotkapselit  
Galantamin Krka 24 mg kovat depotkapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*8 mg*: yksi kova depotkapseli sisältää 8 mg galantamiinia (hydrobromidina).  
*16 mg*: yksi kova depotkapseli sisältää 16 mg galantamiinia (hydrobromidina).  
*24 mg*: yksi kova depotkapseli sisältää 24 mg galantamiinia (hydrobromidina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

*8 mg*: valkoiset kapselit, koko 2 (kapselin pituus: 17,6 - 18,4 mm), kapselikuoressa merkintä 'G8' ja kapselin sisällä yksi soikea, valkoinen, depottabletti.

*16 mg*: vaaleanpunaiset kapselit, koko 1 (kapselin pituus: 19 - 19,8 mm), joiden kapselikuoressa merkintä 'G16' ja kapselin sisällä kaksi soikeaa, valkoista, depottablettia.

*24 mg*: oranssi-vaaleanpunaiset kapselit, koko 0 e1 (kapselin pituus: 23,8 - 24,6 mm), joiden kapselikuoressa merkintä 'G24' ja kapselin sisällä kolme soikeaa, valkoista, depottablettia.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Galantamin Krka -depotkapselit on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvan lievän tai kohtalaisen vaikean dementian oireenmukaiseen hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### **Aikuiset / iäkkäät**

##### Ennen hoidon aloittamista

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

##### Aloituseros

Suositeltu aloituseros on 8 mg/vrk neljän viikon ajan.

##### Ylläpitoannos

- Potilaan galantamiinilääkityksen sietokyky ja annos on arvioitava säännöllisesti, mieluiten kolmen 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, ja tätä annosta tulee käyttää vähintään 4 viikkoa.
- Annoksen suurentamista ylläpitoannokseen 24 mg/vrk 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.

### Siirtyminen Galantamin Krka -depotkapseleiden käyttöön galantamiinitablettien käytön jälkeen

Galantamiinin kokonaisvuorokausiannos suositellaan pitämään samana lääkemuodon vaihdon yhteydessä. Kun potilas siirtyy käyttämään kerran vuorokaudessa otettavia depotkapseleita, potilaan tulisi ottaa viimeinen galantamiinitabletti illalla ja ensimmäinen Galantamin Krka -depotkapseli kerran vuorokaudessa seuraavasta aamusta lähtien.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 9$  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 yksi 8 mg:n depotkapseli joka toinen päivä viikon ajan, mieluiten aamuisin. Tämän jälkeen jatketaan annoksella 8 mg kerran vuorokaudessa neljän viikon ajan. Vuorokausiannos saa näillä potilailla olla enintään 16 mg. 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

Galantamin Krka -depotkapselit otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin, mieluiten aamupalan yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina nesteen kanssa. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia: kapselit voi avata ja ydintabletin niellä kokonaisena nesteen kanssa. Kapselin sisältöä (ydintabletteja) ei saa pureskella eikä murskata.

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 potilailla, joilla on merkittävä sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Erityyppiset dementiat

Galantamin Krka 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.

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

Galantamin Krka -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 Galantamin Krka -hoito suositellaan lopettamaan ihottuman ensimmäisten oireiden ilmaantuessa.

##### Painon seuranta

Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden paino laskee. Myös koliiniesteraasistäjähoiton, 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 syketiheuteen, esim. 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 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 rasisurintakivun, tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, erityisesti NYHA-luokituksen tasot III - IV, yhteydessä.

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

#### Ruoansulatuselimistön sairaudet

Suolisto-oireiden varalta on tarkkailtava 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.

#### Hermoston sairaudet

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 parkinsonismoireita.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla ja galantamiinilla hoidetuilla potilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyyseissä 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).

#### Munuaisten ja virtsateiden sairaudet

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

#### Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinyylikoliinyyppistä lihasrelaksaatiota nukutuksen aikana erityisesti potilailla, joilla on pseudokoliiniesteraasin vajausta.

### **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 vaikutuksen 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:n tekemistä.

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti voimistaa sukkinyylikoliinyyppistä 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.

Ruoan samanaikainen nauttiminen hidastaa galantamiinin imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytymisasteeseen. Kolinergisten haittavaikutusten minimoimiseksi suositellaan, että Galantamin Krka -depotkapselit otetaan ruoan 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 tai ritonaviirin) käytön aloituksen yhteydessä potilailla saattaa siksi esiintyä tavallista 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 depotkapseliannoksella 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 oleville naisille ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

### Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö galantamiini rintamaitoon, eikä tutkimuksia imettävillä 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**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa taulukossa esitetään galantamiinilla 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.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä tutkimuksessa kerran päivässä annetun galantamiinidepotkapselihoidon turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin tableteilla haittojen esiintymistiheyden ja luonteen osalta.

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti:

- hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )
- hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyys	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		ruokahalun heikkeneminen	nestehukka	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		aistiharhat, masennus	näköharhat, kuuloharhat	
<b>Hermosto</b>		pyörtyminen, huimaus, vapina, päänsärky, uneliaisuus, uupumus	tuntohäiriö, makuhäiriö, liikaunisuus, kouristuskohtaukset*	
<b>Silmät</b>			näön hämärtyminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			korvien soiminen	
<b>Sydän</b>		bradykardia	supraventrikulaarinen ekstrasystolia, ensimmäisen asteen eteiskammiokatkos, sinus bradykardia, sydämentykytys	täydellinen eteiskammiokatkos
<b>Verisuonisto</b>		kohonnut verenpaine	alhainen verenpaine, punoitus	
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	oksentelu, pahoinvointi	vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, dyspepsia, vatsavaivat	yökkäily	
<b>Maksa ja sappi</b>				maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			liikahikoilu	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, erythema multiforme
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		lihaskouristukset	lihasheikkous	
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		väsymys, voimattomuus, huonovointisuus		
<b>Tutkimukset</b>		painon lasku	maksaentsyymiarvojen suureneminen	
<b>Vammat ja myrkytykset</b>		kaatuilu, nirhaumat		

\*Kouristukset/kouristuskohtaukset ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjien luokkaan kuuluvien dementiaaläkkeiden käytössä raportoitu luokkavaikutus (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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. Lihashäikkouden 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 lihashäikkouden, trakeaalisen liikaerityksen ja bronkospasmin yhdistelmä saattaa johtaa henkeä uhkaavaan hengitysteiden tilaan.

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 oraaliuoksena, sai epähuomiossa 160 mg (40 ml). Hänellä ilmeni hikoilua, oksentelua ja bradykardiaa ja tuntia myöhemmin hän lähes pyörtäi, minkä johdosta hänet otettiin sairaalaan. Oireet hävisivät 24 tunnin kuluessa.

### Hoito

Elintoimintoja tukevasta 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, antikolinesteraasit, ATC-koodi: N06DA04

### Vaikutusmekanismi

Galantamiini, tertiäärinen alkaloidi, on selektiivinen, kilpaileva ja reversiibeli asetyylikoliiniesteraasin 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

Galantamiini kehitettiin alun perin kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavaksi lääkeaineen välittömästi vapauttavaksi tablettimuodoksi. 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/11 (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 reagoivien potilaiden yhdistelmäanalyysi. Hoitoon reagoivien 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 paraneminen lähtötilanteesta, jossa ADAS-cog/11, ja CIBIC-plus muuttumaton + parantunut							
	Muutos DAD-arvioinnissa $\geq 0$ GAL-USA-1 ja GAL-INT-1 (6. kuukausi)				Muutos ADCS/ADL-inventaarissa $\geq 0$ GAL-USA-10 (5. kuukausi)			
	N	Hoitoon reagoivien määrä (%)	Vertailu lumelääkkeeseen		N	Hoitoon reagoivien määrä (%)	Vertailu lumelääkkeeseen	
			Ero (95 % CI)	p-arvo**			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								

Galantamiinin depotkapseleiden tehoa selvitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa puolen vuoden mittaisessa tutkimuksessa GAL-INT-10, jossa annostusta suurennettiin 4 viikon välein ja käytettiin joustavaa 16 tai 24 mg/vrk -annostusta 6 kuukauden ajan. Vaikuttavan aineen välittömästi vapauttavat galantamiinitabletit (Gal-IR) lisättiin tutkimukseen positiiviseksi kontrollihaaraksi. Tehoa arvioitiin käyttämällä ADAS-cog/11- ja CIBIC-plus -asteikkoja tehon ensisijaisina kriteereinä sekä ADCS-ADL- ja NPI-asteikkoja toissijaisina kriteereinä.

Galantamiinin depotkapseleilla (Gal-PR) osoitettiin ADAS-cog/11-pisteiden parantuneen tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, mutta CIBIC-plus-pisteissä ero lumelääkkeeseen ei ollut tilastollisesti merkitsevä. ADCS-ADL-pisteiden tulokset olivat viikon 26 kohdalla tilastollisesti merkitsevästi paremmat verrattuna lumelääkkeeseen.



Vasteen yhdistelmäanalyysi viikon 26 kohdalla perustuu vähintään neljän pisteen parantumiseen alkutason nähden ADAS-cog/11-asteikolla sekä ADL-inventaarissa muuttumaton + parantunut ( $\geq 0$ ) yhteensä, ja kun CIBIC-plus -pisteissä (1-4) ei todettu huononemista. Ks. seuraava taulukko.

GAL-INT-10	Lumelääke	GAL-IR*	GAL-PR*	p-arvo (GAL-PR** verrattuna lumelääkkeeseen)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Yhdistetty vaste: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
* Lääkeaineen välittömästi vapauttavat tabletit				
** Depotkapselit				

### Vaskulaaridementia tai Alzheimerin tauti ja aivoverenkiertosaireus

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* -analyysissä 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 Farmakokineetiikka

Galantamiini on emäksinen yhdiste, jolla on yksi ionisaatiovakio ( $pK_a$  8,2). Se on jossakin määrin rasvahakuinen 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*.

### Imeytyminen

Galantamiinin absoluuttinen hyötyosuus on suuri,  $88,5 \pm 5,4$  %. Galantamiinin depotkapseleiden hyötyosuus on  $AUC_{24h}$ - ja  $C_{min}$ -arvojen osalta samanlainen kuin kahdesti vuorokaudessa annosteltavilla vaikuttavan aineen välittömästi vapauttavilla tableteilla. Huippupitoisuus saavutetaan 4,4 tunnin kuluttua ja se on noin 24 % pienempi kuin tableteilla. Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta depotkapseleiden galantamiinin imeytymisasteeseen ( $AUC$ ). Huippupitoisuus lisääntyi noin 12 % ja  $T_{max}$  pidentyi noin puolella tunnilla, kun kapselit otettiin ruokailun jälkeen. Näillä muutoksilla ei todennäköisesti kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

### 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. 8-10 tuntia. Tyypillinen oraalinen puhdistuma on kohdepopulaatiossa n. 200 ml/min, ja yksilöiden välinen vaihtelu vaikuttavan lääkeaineen välittömästi vapauttavilla tableteilla on populaatioanalyysin mukaan 30 %. Seitsemän päivän kuluttua suun kautta otetusta 4 mg:n <sup>3</sup>H-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.

### Annoslineaarisuus

Galantamiinin depotkapselien sisältämän galantamiinin farmakokinetiikka on iäkkäillä ja nuorilla lineaarinen tutkitulla annosalueella 8-24 mg kerran 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 koehenkilöihin, mikä johtuu ensisijaisesti ikääntymisestä ja munuaisten toiminnan heikkenemisestä. Populaation farmakokineettisen analyysin perusteella naispuolisten koehenkilöiden puhdistuma on 20 % pienempi kuin miehillä. Galantamiinin puhdistuma on CYP2D6-isoentsyymin 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.

### Erityispotilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että galantamiinin poistuminen elimistöstä vähenee kreatiinipuhdistuman pienenemisen myötä. Kuitenkaan potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma oli  $\geq 9$  ml/min, plasman huippu- ja minimipitoisuudet eivät suurentuneet verrattuna Alzheimer-potilaisiin. Siten haittavaikutusten esiintyvyys ei todennäköisesti lisääntynyt 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 suurenevät 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-cog/11- ja CIBIC-plus-arvioinneissa 6. tutkimuskuukaudella) välillä, kun käytetyt annokset olivat 12 ja 16 mg kahdesti vuorokaudessa. Plasman pitoisuudet potilailla, joilla esiintyi pyörtyilyä, 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 kaniin kehityksen lievää hidastumista annoksilla, jotka ovat alle toksisen tason raskaana oleville naisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Depotkapselin sisältö:

Natriumlauryylisulfaatti  
Ammoniummetakrylaattikopolymeeri (B-tyyppi)  
Hypromelloosi  
Karbomeerit  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Talkki

#### 8 mg kapselin kuori:

Gelatiini  
Titaanidioksidi (E171)  
*Painomuste:*  
Shellakka  
Propyleeniglykoli  
Ammoniakkiliuos, väkevä  
Musta rautaoksidi (E172)  
Kaliumhydroksidi

#### 16 mg ja 24 mg kapselien kuoret:

Gelatiini  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
*Painomuste:*  
Shellakka  
Propyleeniglykoli  
Ammoniakkiliuos, konsentroitunut  
Musta rautaoksidi (E172)  
Kaliumhydroksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC+alumiini tai PVC/PE/PVDC+alumiini): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ja 100 kovaa depotkapselia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Krka Sverige AB  
Göta Ark 175  
118 72 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

8 mg: 28699  
16 mg: 28700  
24 mg: 28701

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

16.8.2011/28.10.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.8.2017