

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Galantamin STADA 8 mg depotkapseli, kova
Galantamin STADA 16 mg depotkapseli, kova
Galantamin STADA 24 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 8 mg:n depotkapseli sisältää 8 mg galantamiinia (hydrobromidina).
Yksi 16 mg:n depotkapseli sisältää 16 mg galantamiinia (hydrobromidina).
Yksi 24 mg:n depotkapseli sisältää 24 mg galantamiinia (hydrobromidina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

8 mg: Läpinäkymätön, valkoinen, koon 2 kova gelatiinikapseli, joka sisältää yhden pyöreän ja kaksoiskuperan 8 mg:n depottabletin.

16 mg: Läpinäkymätön, vaaleanpunertava, koon 2 kova gelatiinikapseli, joka sisältää kaksi pyöreää ja kaksoiskuperaa 8 mg:n depottablettia.

24 mg: Läpinäkymätön, oranssi, koon 2 kova gelatiinikapseli, joka sisältää kolme pyöreää ja kaksoiskuperaa 8 mg:n depottablettia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Galantamin Stada on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvan lievän tai kohtalaisen vaikean dementiaan oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset/Iäkkäät

Ennen hoidon aloittamista

Todennäköisen Alzheimerin taudista johtuvan dementiaan diagnoosi on vahvistettava asianmukaisesti voimassa olevien kliinisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 8 mg/vrk neljän viikon ajan.

Ylläpitoannos

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

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

Siirtyminen Galantamin Stada -depotkapseleiden käyttöön tablettien tai oraalliuoksen käytön jälkeen
Galantamiinin kokonaisvuorokausiannos suositellaan pitämään samana lääkemuodon vaihdon yhteydessä. Kun potilas siirtyy käyttämään kerran vuorokaudessa otettavia depotkapseleita, potilaan tulisi ottaa viimeinen tabletti- tai oraalliuosannos illalla ja ensimmäinen Galantamin Stada -depotkapseli kerran vuorokaudessa seuraavasta aamusta lähtien.

Erityispotilasryhmät

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 yksi 8 mg:n depotkapseli joka toinen päivä 1 viikon ajan, mieluiten aamuisin. Tämän jälkeen jatketaan annoksella 8 mg kerran vuorokaudessa 4 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 Stada -depotkapselit annetaan suun kautta kerta-annoksena aamuisin, mieluiten aamupalan yhteydessä. Kapselit tulee niellä kokonaisina ja ottaa nesteen kanssa. Kapseleita 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 potilaille, joilla on sekä merkittävä munuaisten että maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityyppiset dementiat

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 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

Galantamiinihoitoa 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 galantamiinihoito suositellaan lopettamaan ihottuman ensimmäisten oireiden ilmaantuessa.

Painon seuranta

Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden paino laskee. Myös koliiniesteraasiestäjähoito, 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 syketeiheyteen, 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 syketeiheyttä 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.

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 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).

Munuais- ja virtsatie-sairaudet

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

Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinyylikoliinyytyypistä 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 *torsades de pointes* - takykardiaa. Tällaisissa tapauksissa on harkittava EKG-rekisteröinnin tekemistä. Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti voimistaa sukkinyylikoliinityypistä 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 Galantamin Stada 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-estäjä 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 antagonist, ei ollut vaikutusta galantamiinin (galantamiinidepotkapseli 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 kohta 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. kohta 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.

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 seitsemästä lumekontrolloidusta, kaksoissokkoutetusta kliinisestä tutkimuksesta (N = 6502), viidestä avoimesta kliinisestä tutkimuksesta (N = 1454) 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 galantamiinikapselioidon turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin tableteilla haittojen esiintymistiheyden ja luonteen osalta.

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 ja niiden esiintymistiheys				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitus		Ruokahalun heikkeneminen	Nestehukka		
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat, masennus	Näköharhat, kuuloharhat		
Hermosto		Pyörtyminen, heitehuimaus, vapina, päänsärky, uneliaisuus, letargia	Parestesia, makuhäiriö, liikaunisuus, kohtaukset*		
Silmät			Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus		
Sydän		Bradykardia	Supraventrikulaarinen ekstrasystolia, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, sinus bradykardia, sydämentykytys	Täydellinen eteis-kammiokatkos	
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine	Matala verenpaine, punoitus		
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, pahoinvointi	Vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, dyspepsia, vatsavaivat	Yökkääminen		
Maksa ja sappi				Hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudokset			Liikahikoilu	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, erythema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	Lihashyökkäykset		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, voimattomuus, huonovointisuus			
Tutkimukset		Painon lasku	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen		
Vammat ja myrkytykset		Kaatuilu, nirhaumat			

*Kouristukset/kouristuskohtaukset ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjien luokkaan kuuluvien dementialääkkeiden 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 tutkimuskeskusta 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. 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 henkeä uhkaavaan hengitysteiden tilaan.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu *torsades de pointes* -takykardiaa, QT-ajan pitenemistä, bradykardiaa, kammiotakykardiaa ja lyhytaikaista tajunnanmenetystä liittyen epähuomiossa otettuihin galantamiini 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 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: Dementia lääkkeet; ATC-koodi: N06DA04.

Vaikutusmekanismi

Galantamiini, tertiäärinen 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

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 tulosmittareita, 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 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 piste määrä muuttumaton + parantunut. Ks. seuraava taulukko.

Vähintään neljän pisteen parantuminen alkutasoon nähden ADAS-cog/11-asteikolla ja CIBIC-plus muuttumaton + parantunut								
Hoito	Muutos DAD-arvioinnissa ≥ 0 GAL-USA-1 ja GAL-INT-1 (6. kuukausi)				Muutos ADCS/ADL-inventaarissa ≥ 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 [†]
Klassinen ITT [#]								
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
Perinteinen LOCF*								
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								

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

Vasteen yhdistelmäanalyysi viikon 26 kohdalla perustuu vähintään neljän pisteen parantumiseen alkutasoon nähden ADAS-cog/11-asteikolla sekä ADL-inventaarissa muuttumaton + parantunut (≥ 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 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-analyyseissä 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-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 ± 5,4 %. Galantamiinidepotkapseleiden 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-desmetyylylgalantamiinin 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-desmetyylylgalantamiini 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 bi-eksponentiaalisesti, ja terminaalinen puolintumisaika 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 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 $68,4 \pm 22,0$ ml/min, joka on 20 - 25 % kokonaisplasmapuhdistumasta.

Annoslineaarisuus

Galantamiinidepotkapselien 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-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 kreatiinipuhdistuman pienenemisen myötä. Kuitenkaan potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma 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 suurenivat noin 30 % potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 7–9) (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettinen / farmakodynaaminen suhde

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 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.

Lisäntymistoksisuustutkimukset osoittivat rottien ja kaniinien kehityksen lievää hidastumista annoksilla, jotka ovat alle toksisen tason raskaana oleville naisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö (depottabletti)

Mikrokiteinen selluloosa

Hypromelloosi

Etyyliselluloosa

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

8 mg kapselit:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

16 mg kapselit:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

24 mg kapselit:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiini (E132)

Erytrosiini (E127)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/PE/PVDC-alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot

8 mg: 10, 28, 30, 56, 90, 100 tai 300 depotkapselia

16 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100 tai 300 depotkapselia

24 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100 tai 300 depotkapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

8 mg: 29529

16 mg: 29530

24 mg: 29531

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.9.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.10.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.05.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Galantamin STADA 8 mg depotkapslar, hårda.
Galantamin STADA 16 mg depotkapslar, hårda.
Galantamin STADA 24 mg depotkapslar, hårda.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 8 mg depotkapsel innehåller 8 mg galantamin (som hydrobromid).
Varje 16 mg depotkapsel innehåller 16 mg galantamin (som hydrobromid).
Varje 24 mg depotkapsel innehåller 24 mg galantamin (som hydrobromid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård.

8 mg: Ogenomskinliga, vita, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande en rund bikonvex depottabletter på 8 mg.

16 mg: Ogenomskinliga, ljusrosa, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande två runda bikonvexa depottabletter på 8 mg.

24 mg: Ogenomskinliga, orange, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande tre runda bikonvexa depottabletter på 8 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Galantamin Stada är indicerat för symtomatisk behandling av mild till måttligt svår demens av Alzheimer-typ.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna/Äldre

Före behandlingsstart

Diagnosen sannolik demens av Alzheimer-typ ska fastställas i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer (se avsnitt 4.4).

Startdos

Den rekommenderade startdosen är 8 mg dagligen under 4 veckor.

Underhållsdos

Toleransen för och dosen av galantamin ska utvärderas regelbundet, helst inom 3 månader efter behandlingsstart. Därefter ska den kliniska nyttan av galantamin och hur väl patienten tolererar behandlingen utvärderas regelbundet i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer. Underhållsbehandling kan fortgå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandlingen med galantamin. Utsättande av

galantamin ska övervägas när ingen gynnsam effekt av galantaminbehandlingen längre noteras eller om patienten inte tolererar behandlingen.

Den initiala underhållsdosen är 16 mg dagligen och patienten ska stå på 16 mg dagligen under minst 4 veckor.

En ökning till underhållsdosen 24 mg dagligen ska övervägas på individuell basis efter utvärdering av behandlingen inkluderande bedömning av terapeutisk vinst och tolerabilitet.

För individuella patienter som inte uppvisar förbättrad effekt eller inte tolererar 24 mg dagligen, bör dossänkning till 16 mg dagligen övervägas.

Utsättande av behandling

Ingen reboundeffekt uppträder efter plötsligt utsättande av behandlingen (till exempel i samband med förberedelse för kirurgiskt ingrepp).

Byte till Galantamin Stada depotkapslar från galantamin tablett eller galantamin oral lösning

Det rekommenderas att samma totala dagliga dos av galantamin administreras till patienten.

Patienter som byter till dosregim en gång dagligen bör ta sin sista dos Galantamin Stada tablett eller oral lösning på kvällen och börja med Galantamin Stada depotkapslar en gång dagligen följande morgon.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationen av galantamin kan vara förhöjd hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

För patienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min behöver ingen dosjustering göras.

Galantamin är kontraindicerat hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mindre än 9 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Plasmakoncentrationen av galantamin kan vara förhöjd hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Baserat på farmakokinetisk simulering rekommenderas att patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7-9) börjar behandlingen med depotkapslar 8 mg en gång varannan dag, helst på morgonen, under 1 vecka. Därefter fortsätter patienten med 8 mg en gång dagligen under 4 veckor. Hos dessa patienter ska dygnsdosen inte överstiga 16 mg.

Hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score över 9), är galantamin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Dosjustering behöver inte göras hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning.

Annan samtidig behandling

Hos patienter som behandlas med potenta CYP2D6- eller CYP3A4-hämmare kan dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av galantamin för den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Galantamin Stada depotkapslar ska ges oralt en gång om dagen på morgonen, helst i samband med måltid. Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vätska. Kapslarna får inte tuggas eller krossas.

Se till att vätskeintaget är tillräckligt under behandlingen (se avsnitt 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Eftersom inga data finns tillgängliga avseende användning av galantamin hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score högre än 9) och hos patienter med kreatininclearance mindre än 9 ml/min är galantamin kontraindicerat i dessa patientpopulationer. Galantamin är kontraindicerat till patienter som samtidigt har signifikant nedsatt njur- och leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Typer av demens

Galantamin är indicerat för en patient med lätt till måttligt svår demens av Alzheimer-typ. Ingen gynnsam effekt av galantamin har påvisats hos patienter med andra typer av demens eller andra typer av minnesnedsättning. I två kliniska prövningar under 2 år med patienter med s.k. lindrig kognitiv störning (lindrigare typer av minnesnedsättning som inte uppfyller kriterierna för demens av Alzheimer-typ) kunde inga gynnsamma effekter av behandling med galantamin påvisas, varken ifråga om att fördröja utvecklingen av försämrad kognitiv förmåga eller i fråga om att förhindra klinisk utveckling av demens. Mortaliteten i galantamin-gruppen var signifikant högre än i placebogruppen; 14/1206 (1,4 %) patienter behandlade med galantamin och 3/1022 (0,3 %) patienter behandlade med placebo. Dödsorsakerna varierade. Ungefär hälften av dödsfallen i galantamin-gruppen föreföll ha olika kärrelaterade orsaker (hjärtinfarkt, stroke och plötslig död). Huruvida dessa fynd är relevanta för behandlingen av patienter med demens av Alzheimer-typ är okänt.

Ingen ökad mortalitet observerades i galantamingruppen i en randomiserad, placebokontrollerad långtidsstudie på 2 045 patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers sjukdom. Mortaliteten i placebogruppen var signifikant högre än i galantamingruppen. Hos patienter som fick placebo sågs 56/1 021 (5,5 %) dödsfall och hos patienter som fick galantamin sågs 33/1 024 (3,2 %) dödsfall (riskkvot och 95 % konfidensintervall 0,58 [0,37, 0,89]; $p = 0,011$).

Diagnosen Alzheimer demens ska ställas i enlighet med aktuella riktlinjer av en erfaren läkare. Behandling med galantamin ska ske under överinseende av läkare och ska endast påbörjas ifall en vårdgivare finns tillgänglig som regelbundet kan övervaka patientens läkemedelsintag.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom och akut generaliserad exantematös pustulos) har rapporterats hos patienter som får galantamin (se avsnitt 4.8). Patienterna bör informeras om tecknen på allvarliga hudreaktioner och att användning av galantamin ska avbrytas vid första tecken på hudutslag.

Viktövervakning

Patienter med Alzheimers sjukdom går ner i vikt. Behandling med kolinesterashämmare, inkluderande galantamin, har associerats med viktnedgång hos dessa patienter. Under behandlingen ska därför patientens vikt övervakas.

Tillstånd som kräver försiktighet

Liksom andra kolinomimetika ska galantamin ges med försiktighet vid följande tillstånd:

Hjärtat

På grund av sin farmakologiska verkningsmekanism kan kolinomimetika ge upphov till vagotona effekter på hjärtfrekvens, inklusive bradykardi och alla typer av block av atrioventrikulärknutan (se avsnitt 4.8). Risken för sådana effekter är särskilt viktig att uppmärksamma hos patienter med "sick sinus syndrom" eller andra supraventrikulära kardiella överledningsrubbnings eller hos patienter som har samtidig behandling med läkemedel som signifikant reducerar hjärtfrekvensen, såsom digoxin och betablockerare eller hos patienter med okorrigerad elektrolytstörning (t.ex. hyperkalemi, hypokalemi).

Försiktighet ska därför iaktas om galantamin ges till patienter med hjärtkärlsjukdom, t.ex. under perioden omedelbart efter en hjärtinfarkt, vid nydebuterat förmaksflimmer, hjärtblock av grad två eller högre, instabil angina pectoris eller hjärtsvikt, särskilt NYHA-klass III-IV.

I en sammanlagd analys av placebokontrollerade studier på patienter med demens av Alzheimer-typ som behandlades med galantamin sågs en ökad förekomst av vissa kardiovaskulära biverkningar (se avsnitt 4.8).

Magtarmkanalen

Patienter som löper ökad risk för att utveckla peptiska sår, till exempel patienter med anamnes på tidigare ulcussjukdom eller patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar, inklusive de som har samtidig behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), ska övervakas med avseende på symtom. Galantamin rekommenderas inte till patienter med gastrointestinal obstruktion eller patienter som nyligen genomgått gastrointestinal kirurgi.

Centrala och perifera nervsystemet

Krampanfall har rapporterats med galantamin (se avsnitt 4.8). Krampanfall kan även utgöra en manifestation av Alzheimers sjukdom. I sällsynta fall kan ökad kolinerg tonus förvärra Parkinson symtom.

I en sammanlagd analys av placebokontrollerade studier på patienter med demens av Alzheimer-typ som behandlades med galantamin observerades cerebrovaskulära händelser i sällsynta fall (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas om galantamin ges till patienter med cerebrovaskulär sjukdom.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Kolinomimetika ska förskrivas med försiktighet till patienter med svår astma eller obstruktiv lungsjukdom i anamnesen eller aktiva pulmonella infektioner (t.ex. lunginflammation).

Njurar och urinvägar

Behandling med galantamin rekommenderas inte till patienter med urinvägsobstruktion eller till patienter som genomgått blåskirurgi.

Kirurgiska och medicinska åtgärder

Eftersom galantamin är ett kolinomimetikum är det troligt att läkemedlet ger upphov till förstärkt muskelrelaxerande effekt av succinylcholintyp under narkos, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

På grund av sin verkningsmekanism ska galantamin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika (t.ex. ambenon, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin eller systemiskt givet pilokarpin). Galantamin kan ha antagonistisk effekt mot antikolinerga läkemedel. Om antikolinerg medicinering med t.ex. atropin avbryts plötsligt finns risk att effekten av galantamin stegras. Som förväntat vid behandling med kolinomimetika är farmakodynamiska interaktioner tänkbara med läkemedel som signifikant minskar hjärtfrekvensen; som digoxin, betablockerare, vissa kalciumantagonister och amiodaron. Försiktighet ska iakttagas med läkemedel som kan orsaka *torsades de pointes*. I sådana fall bör EKG övervägas.

Eftersom galantamin är ett kolinomimetikum är det troligt att läkemedlet ger upphov till förstärkt muskelrelaxerande effekt av succinylcholintyp under narkos, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

Farmakokinetiska interaktioner

Galantamin elimineras via ett flertal metabolismvägar och via njurarna. Risken för kliniskt relevanta interaktioner är liten, men sådana kan förekomma hos enstaka individer.

Samtidig tillförsel av föda minskar absorptions hastigheten av galantamin men påverkar inte graden av absorption. Det rekommenderas att Galantamin Stada tas tillsammans med föda för att minimera de kolinerga biverkningarna.

Effekt av andra läkemedel på metabolismen av galantamin

Formella läkemedelsinteraktionsstudier visar en ökning av biotillgängligheten av galantamin med cirka 40 % vid samtidig behandling med paroxetin (en potent hämmare av CYP2D6) samt med 30 % respektive 12 % vid samtidig behandling med ketokonazol och erytromycin (båda hämmare av CYP3A4). Under inledningsfasen av behandling med potenta hämmare av CYP2D6 (t.ex. kinidin, paroxetin eller fluoxetin) eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol eller ritonavir) kan patienterna därför uppleva en ökad förekomst av kolinerga biverkningar, framförallt illamående och kräkningar. Under sådana omständigheter kan en minskning av underhållsdosen av galantamin övervägas på basis av toleransen (se 4.2).

Memantin, en N-metyl-D-aspartat- (NMDA) receptorantagonist, vid en dos på 10 mg en gång dagligen i 2 dagar, följt av 10 mg två gånger dagligen i 12 dagar, hade ingen effekt på farmakokinetiken hos galantamin (i form av galantamin depotkapslar 16 mg en gång dagligen) vid jämviktskoncentration.

Effekt av galantamin på andra läkemedels metabolism

Terapeutiska doser av galantamin 24 mg/dag hade ingen effekt på kinetiken för digoxin, även om farmakodynamiska interaktioner kan inträffa (se även Farmakodynamiska interaktioner).

Terapeutiska doser av galantamin 24 mg/dag hade ingen effekt på kinetiken eller protrombintiden för warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas klinisk data från behandling av gravida kvinnor med galantamin. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är inte känt om galantamin utsöndras i bröstmjölken hos människa och inga studier har utförts på ammande kvinnor. Kvinnor som ordinerats galantamin bör därför inte amma.

Fertilitet

Effekten av galantamin på human fertilitet har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Galantamin har liten till måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Symtom som yrsel och dåsigheit kan förekomma, särskilt under de första veckorna efter påbörjad behandling.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar data som erhållits med galantamin i sju placebo-kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar (N = 6 502), fem öppna kliniska studier (n = 1454), och från spontanrapportering efter marknadsföring.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats var illamående (21 %) och kräkningar (11 %). De uppträdde oftast under titreringsfasen, varade mindre än en vecka i de flesta fall och de flesta patienterna drabbades bara av en episod. Förskrivning av antiemetika och adekvat vätskeintag kan vara lämpligt i dessa fall.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning var säkerhetsprofilen för galantamin depotkapslar en gång om dagen av liknande slag och frekvensindelning som säkerhetsprofilen för tabletter.

Frekvensindelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet			Överkänslighet	

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Uttorkning	
Psykiska störningar		Hallucinationer; Depression	Syn- hallucinationer; Hörsel- hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet		Synkope; Yrsel; Tremor; Huvudvärk; Dåsighet; Letargi	Parestesi; Dysgeusi; Hypersomni, Krampanfall*	
Ögon			Dimsyn	
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat		Bradykardi	Supraventrikulär extrasystole; Atrioventrikulär block grad 1; Sinus-bradykardi; Palpitationer	Komplett atrio-ventrikulär block
Blodkärl		Hypertension	Hypotension; Flushing	
Magtarmkanalen	Illamående; Kräkningar	Buksmärtor; Buksmärtor i övre magtarm-kanalen; Diarré; Dyspepsi Obehagskänsla i buken	Ulkningar	
Lever och gallvägar				Hepatit
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros	Stevens- Johnsons syndrom; Akut generaliserad exantematös pustulos; Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskel-spasmer	Muskelsvaghet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet; Asteni; Sjukdomskänsla		
Undersökningar		Viktminskning	Förhöjda leverenzym-värden	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall; Laceration		

* Klassrelaterade effekter rapporterade för demensläkemedel av typen acetylkolinesterashämmare innefattar kramper/krampanfall (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Statusfynd och symtom vid signifikant överdos av galantamin kan antas likna de som uppträder vid överdos av andra kolinomimetika. Dessa effekter drabbar vanligtvis centrala nervsystemet, parasympatiska nervsystemet och den neuromuskulära förbindelsen. Förutom muskelsvaghet eller fascikulationer, kan vissa eller samtliga av tecknen på kolinerg kris uppträda: kraftigt illamående, kräkningar, gastrointestinala kramper, salivation, tårflöde, urinavgång, faecesavgång, svettning, bradykardi, hypotension, kollaps och konvulsion. Ökad muskelsvaghet i kombination med hypersekretion i trachea och bronkospasm kan leda till livshotande andningssvårigheter.

Efter introduktion på marknaden har det kommit in rapporter angående *torsades de pointes*, QT-förlängning, bradykardi, ventrikulär takykardi samt kortvarig medvetlöshet i samband med oavsiktliga överdoser av galantamin. I ett fall där dosen var känd, intogs åtta 4 mg-tabletter (32 mg totalt) på en dag.

Ytterligare två fall med oavsiktligt intag av 32 mg (illamående, kräkningar och muntorrhet; illamående, kräkningar och substernal bröstsmärta) och ett fall av 40 mg (kräkningar) resulterade i kortare sjukhusvistelse för observation med fullständig återhämtning. En patient med anamnes med hallucinationer under de senaste två åren ordinerades 24 mg/dag och fick av misstag 24 mg två gånger per dag under 34 dagar och utvecklade då hallucinationer som krävde sjukhusvistelse. En annan patient som ordinerades 16 mg/dag av den orala lösningen, intog av misstag 160 mg (40 ml) och upplevde en timme efter intaget svettning, kräkningar, bradykardi, och svimningskänsla, vilket ledde till sjukhusvård. Hans symtom försvann inom 24 timmar.

Behandling

Som vid andra fall av överdosering ska allmänna understödjande åtgärder vidtas. I svåra fall kan antikolinergika som atropin användas som en generell antidot mot kolinomimetika. En initial dos på 0,5 till 1,0 mg intravenöst rekommenderas följt av ytterligare doser beroende på det kliniska svaret.

Eftersom riktlinjer för behandling av överdos ständigt uppdateras rekommenderas kontakt med till exempel Giftinformationscentralen för att inhämta de senaste rekommendationerna avseende behandling vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel mot demens
ATC-kod: N06DA04

Verkningsmekanism

Galantamin som är en tertiär alkaloid, är en selektiv, kompetitiv och reversibel hämmare av acetylkolinesteras. Galantamin förstärker dessutom acetylkolinets egeneffekt på nikotinreceptorer, sannolikt genom att binda till ett allosteriskt bindningsställe på receptorn. Som resultat av detta kan en ökad aktivitet i det kolinerga systemet erhållas hos patienter med demens av Alzheimerstyp, associerad med förbättrad kognitiv funktion.

Kliniska studier

Galantamin utvecklades ursprungligen som tabletter med dosering två gånger dagligen. Effektiva doser i placebokontrollerade kliniska prövningar, med en duration av 5-6 månader, var 16, 24 och 32 mg dagligen. Av dessa bedömdes doserna 16 och 24 mg dagligen ha bästa nytta/risk-förhållandet, och är därmed rekommenderade underhållsdoser. Effekten av galantamin har visats med hjälp av skattningsskalor som mäter sjukdomens tre huvudsakliga symtomkomplex samt med en global skala: ADAS-cog/11 (prestationsbaserat mått på kognitiva funktioner), DAD och ADCS-ADL-skala (mätningar av basala och mer målinriktade ADL-aktiviteter), Neuropsychiatric Inventory (NPI, en skala som mäter beteendestörningar) och CIBIC-plus (global bedömning av en oberoende läkare som baseras på klinisk intervju med patient och vårdgivare).

Sammanfattad responderanalys baserad på minst 4 poängs förbättring på ADAS-cog/11 i förhållande till baseline och CIBIC-plus oförändrad eller förbättrad (1-4) och DAD/ADL-score oförändrad eller förbättrad, se tabell nedan

Minst 4 poängs förbättring på ADAS-cog/11 jämfört med baslinje och CIBIC-plus Oförändrad+Förbättrad								
Behandling	Förändring i DAD ≥ 0 GAL-USA-1 och GAL-INT-1 (månad 6)				Förändring i ADCS/ADL Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (månad 5)			
	n	n (%) av behandlings- svar	Jämförelse med placebo		n	n (%) av behandlings- svar	Jämförelse med placebo	
			Diff (95 % CI)	p- värde [†]			Diff (95 % CI)	p- värde [†]
<i>Klassisk ITT[#]</i>								
Placebo	422	21 (5,0)	—	—	273	18 (6,6)	—	—
Gal 16 mg/dag	—	—	—	—	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Gal 24 mg/dag	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
<i>Traditionellt LOCF*</i>								
Placebo	412	23 (5,6)	—	—	261	17 (6,5)	—	—
Gal 16 mg/dag	—	—	—	—	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg/dag	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-test avseende skillnad mot placebo.							
*	LOCF: Senaste observation överförd (Last Observation Carried Forward).							

Effekten hos galantamin depotkapslar studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie, GAL-INT-10, med dosökning var 4:e vecka och en flexibel doseringsregim med 16 eller 24 mg/dag under en behandlingsperiod på 6 månader. Galantamin tabletter (med omedelbar frisättning) (Gal-IR) ingick som positiv kontroll. Effekten utvärderades med skattningsskalorna ADAS-cog/11 och CIBIC-plus som primära effektparametrar och skalorna ADCS-ADL och NPI som sekundära. Galantamin depotkapslar (Gal-PR) visade statistiskt signifikanta förbättringar på ADAS-cog/11 men inte på CIBIC-plus, jämfört med placebo. Förbättringen på ADCS-ADL vecka 26 var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

Sammanfattad responderanalys vecka 26 baserad på minst 4 poängs förbättring från baseline för ADAS-cog/11, total ADL-poäng oförändrad eller förbättrad (≥ 0) och ingen försämring för CIBIC-plus (1-4), se tabell:

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p-värde (Gal-PR* mot Placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Sammanfattad respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
[†] Tabletter (med omedelbar frisättning) (Immediate-release tablets) * Depotkapslar (Prolonged-release capsules)				

Vaskulär demens eller Alzheimers sjukdom med cerebrovaskulär sjukdom

Resultaten från en 26-veckors dubbelblind, placebokontrollerad prövning, i vilken patienter med vaskulär demens och patienter med Alzheimers sjukdom och samtidig cerebrovaskulär sjukdom ("blanddemens")

inkluderades, visar att galantamins symtomatiska effekt bibehålls vid behandling av patienter med Alzheimers sjukdom och samtidig cerebrovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.4). I en subgruppsanalys i efterhand visades ingen statistiskt signifikant effekt i undergruppen patienter med enbart vaskulär demens. I en andra 26-veckors placebokontrollerad prövning på patienter med trolig vaskulär demens påvisades ingen klinisk nytta med behandling med galantamin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Galantamin är en alkalisk substans med en joniseringskonstant (pKa 8,2). Den är något lipofil och har en fördelningskoefficient (logP) mellan n-oktanol/bufferlösning (pH 12) på 1,09. Lösligheten i vatten (pH 6) är 31 mg/ml. Galantamin har tre chiralitetscentra. S, R, S-formen är den naturligt förekommande. Galantamin metaboliseras delvis via olika cytokromenzym, i huvudsak CYP2D6 och CYP3A4. Vissa av metaboliterna som bildas vid nedbrytningen av galantamin har visats vara aktiva *in-vitro* men saknar betydelse *in-vivo*.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten av galantamin är hög, $88,5 \pm 5,4$ %. Galantamin depotkapslar är bioekvivalenta med tablettorna med omedelbar frisättning som ges 2 ggr dagligen, med avseende på AUC_{24h} och C_{min} . C_{max} uppnåddes efter 4,4 timmar och var cirka 24 % lägre än för tablettorna. Intag av föda hade ingen signifikant påverkan på AUC för depotkapslarna. C_{max} ökade med cirka 12 % och T_{max} ökade med cirka 30 min när kapslarna gavs efter måltid. Dessa skillnader anses dock inte kliniskt signifikanta.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen är 175 l. Graden av plasmaproteinbindning är låg, 18 %.

Metabolism

Upp till 75 % av galantamindosen elimineras via metabolism. *In vitro*-studier indikerar att CYP2D6 är involverat i bildandet av O-desmetylgalantamin och CYP3A4 är involverat i bildandet av N-oxidgalantamin. Utsöndringen av total radioaktivitet i urin och feces skilde sig inte åt mellan långsamma och snabba metaboliserare av CYP2D6. Oförändrat galantamin och dess glukuronid svarade för huvuddelen av radioaktiviteten i plasmaprover från långsamma och snabba metaboliserare. Ingen av de aktiva metaboliterna av galantamin (norgalantamin, O-desmetylgalantamin och O-desmetyl-norgalantamin) kunde detekteras i sin okonjugerade form i plasma från långsamma och snabba metaboliserare efter en engångsdos. Norgalantamin kunde detekteras i plasma från patienter efter upprepad dosering, men utgjorde inte mer än 10 % av galantaminnivåerna. *In vitro*-studier indikerade att den hämmande potentialen av galantamin avseende de huvudsakliga formerna av humant cytokrom P450 är mycket låg.

Eliminering

Koncentrationen av galantamin i plasma sjunker bi-exponentiellt med en terminal halveringstid i storleksordningen 8-10 timmar hos friska individer. Oralt clearance hos målpopulationen är cirka 200 ml/min med en variabilitet mellan individer på cirka 30 % beräknat från populationsanalys med tabletter med omedelbar frisättning. Sju dagar efter en enstaka peroral dos på 4 mg 3H -galantamin återfinns 90-97 % av radioaktiviteten i urinen och 2,2 - 6,3 % i feces. Efter intravenös infusion och peroral tillförelse utsöndras 18-22 % av dosen som oförändrat galantamin i urinen efter 24 timmar med ett renal clearance på $68,4 \pm 22,0$ ml/min, vilket utgör 20-25 % av total plasmaclearance.

Doslinjäritet

De farmakokinetiska egenskaperna för galantamin i galantamin depotkapslar är proportionerliga mot dosen inom det studerade dosintervallet 8 mg till 24 mg en gång dagligen hos äldre och yngre patienter.

Egenskaper hos patienter med Alzheimers sjukdom

Data från kliniska prövningar på patienter indikerar att plasmakoncentrationen av galantamin är 30-40 % högre hos patienter med Alzheimers sjukdom än hos friska unga individer, framför allt beroende på uppnådd ålder och nedsatt njurfunktion. Clearance hos kvinnor är 20 % lägre än hos män, baserat på farmakokinetiska populationsanalyser. Galantamin-clearance hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 är cirka 25 % lägre än hos snabba metaboliserare, men ingen bimodalitet i populationen har observerats. Av dessa anledningar anses inte patientens metaboliska status ha någon klinisk relevans i den genomsnittliga populationen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en studie på individer med nedsatt njurfunktion observeras att eliminering av galantamin minskar med minskande kreatininclearance. Jämfört med Alzheimerpatienter är de högsta och lägsta plasmakoncentrationerna inte förhöjda hos patienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min. Därför förväntas ingen ökad frekvens av biverkningar och ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för galantamin hos individer med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5-6) är jämförbar med den hos friska individer. Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7-9) ökade AUC och halveringstiden för galantamin med cirka 30 % (se avsnitt 4.2).

Förhållandet mellan farmakokinetik och farmakodynamik

Ingen uppenbar korrelation mellan genomsnittliga plasmakoncentrationer och effektparametrar (dvs. förändring i ADAS-cog/11 och CIBIC-plus vid månad 6) observerades i stora Fas III-prövningar med en dosregim på 12 och 16 mg två gånger dagligen.

Plasmakoncentrationen hos patienter som drabbats av syncope var inom samma område som hos andra patienter med samma dosering.

Illamående har visats korrelera med högre maximala plasmakoncentrationer (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data tyder inte på några särskilda risker för människa grundat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet.

Reproduktionsstudier visade en något fördröjd utveckling hos råtta och kanin vid doser under toxicitetströskeln hos dräktiga hondjur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll (depottablett)

Cellulosa, mikrokristallin
Hypromellos
Etylcellulosa
Magnesiumstearat

Kapselhöljet

8 mg:
Gelatin
Titandioxid (E171)

16 mg:
Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

24 mg:
Gelatin
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)
Erytrosin (E127)
Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC/PE/PVDC/aluminium blister.

Förpackningsstorlekar

8 mg: 10, 28, 30, 56, 90, 100 eller 300 depotkapslar

16 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100 eller 300 depotkapslar

24 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100 eller 300 depotkapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 mg: 29529

16 mg: 29530

24 mg: 29531

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.9.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 30.10.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.05.2020