

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REMINYL 4 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

metyyli parahydroksibentsoaatti, propyyli parahydroksibentsoaatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas ja väritön oraaliliuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset / iäkkäät potilaat

#### *Ennen hoidon aloittamista*

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

#### *Aloituseros*

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

#### *Ylläpitoeros*

Annostus ja potilaan galantamiinilääkityksen sietokyky on arvioitava säännöllisesti, mieluiten 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen galantamiinista saatava kliininen hyöty ja lääkituksen sietokyky on arvioitava säännöllisesti voimassaolevien kliinisten suositusten mukaisesti. Ylläpitoeroa voidaan jatkaa niin kauan, kun siitä on terapeuttista etua potilaalle ja potilas sietää galantamiinilääkityksen. Galantamiinihoidon lopettamista on harkittava, ellei terapeuttista tehoa ole enää osoitettavissa tai jos potilas ei siedä lääkitystä.

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

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

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

#### *Hoidon lopettaminen*

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 9$  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 4 mg kerran vuorokaudessa vähintään 1 viikon ajan, mieluiten aamuisin. Sen jälkeen käytetään annosta 4 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 4 viikon ajan eikä vuorokausiannos saa olla yli 8 mg kahdesti vuorokaudessa näillä potilailla.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä yli 9), galantamiinia ei saa käyttää (ks. kohta 4.3).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

#### Muu samanaikainen hoito

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

#### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää galantamiinia pediatristen potilaiden hoidossa.

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

##### Erityyppiset dementiat

Reminyl on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvaa lievää tai kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavien potilaiden hoitoon. Galantamiinista ei ole osoitettu hyötyä muuntyyppistä dementiaa tai muuntyyppistä muistin heikkenemistä sairastavilla. Kahdessa 2 vuoden mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa lievää kognitiivista heikkenemistä (lievempi muistin heikkeneminen, joka ei täytä Alzheimerin tautiin liittyvän dementian kriteereitä) sairastavilla ei osoitettu galantamiinihoidosta saatavan hyötyä kognitiivisen heikkenemisen hidastamisessa eikä sairauden kliinisessä konversiossa dementiaksi. Galantamiiniryhmässä kuolleisuus oli merkittävästi suurempaa kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä, 14/1 026 (1,4 %) galantamiinia saaneilla potilailla ja 3/1 022 (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 2 045 lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla tehdyssä pitkäkestoisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa kuolleisuuden lisääntymistä. Kuolleisuus oli lumeryhmässä huomattavasti suurempi kuin galantamiiniryhmässä. Lumeryhmässä kuoli 56/1 021 (5,5 %) potilasta, ja galantamiiniryhmässä kuoli 33/1 024 (3,2 %) potilasta (riskisuhde [HR] 0,58 ja 95 %:n luottamusväli [0,37, 0,89];  $p = 0,011$ ).

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

##### Vakavat ihoreaktiot

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

##### Painon seuranta

Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden paino laskee. Myös kolinesterasestäjähoidon, 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 syketiheyteen, bradykardia ja minkä tahansa tyyppinen eteis-kammiosolmukkeeseen 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 rasisusrintakivun, tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, erityisesti NYHA-luokituksen tasot III–IV, yhteydessä.

Galantamiinia hoitoannoksina käyttäneillä potilailla on raportoitu QTc-ajan pitenemistä ja yliannosten yhteydessä *torsades de pointes* -takykardiaa (ks. kohta 4.9). Galantamiinin käytössä pitää siksi olla varovainen, jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, potilas käyttää QTc-aikaan vaikuttavia lääkkeitä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä.

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

#### Ruoansulatuselimistön sairaudet

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

#### Hermostosairaudet

Galantamiinin käytön yhteydessä on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Epileptiset kohtaukset saattavat olla myös Alzheimerin taudin ilmentymä. Kolinergisen tonuksen lisääntyminen saattaa pahentaa ekstrapyramidaalisten häiriöiden oireita (ks. kohta 4.8).

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 keuhkoahantautia tai aktiivisessa vaiheessa olevaa keuhkoinfektiota (esim. keuhkokuume).

#### Munuais- ja virtsatie-sairaudet

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

#### Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinylikoliinyyppistä lihasrelaksaatiota nukutuksen aikana erityisesti potilaille, joilla on pseudokoliiniesteraasin vajausta.

#### Reminyl-oraaliliuoksen apuaine

Reminyl-oraaliliuoksen sisältämä metyyli parahydroksibentsoaatti ja propyyli parahydroksibentsoaatti voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 6 ml:aa Reminyl 4 mg/ml-liuosta (joka vastaa

Reminyl-valmisteen päivittäistä enimmäisannosta) eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

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

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

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

##### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

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

##### Muut galantamiinin metaboliaan vaikuttavat lääkkeet

Tavanomaiset yhteisvaikutustutkimukset osoittivat galantamiinin hyötyosuuden lisääntyvän noin 40 %:lla paroksetiin (voimakas CYP2D6-estäjä) samanaikaisen käytön aikana sekä 30 %:lla ja 12 %:lla ketokonatsolin ja erytromysiinin (CYP3A4-estäjiä kumpikin) samanaikaisen käytön aikana. Voimakkaiden CYP2D6-estäjien (esim. kinidiinin, paroksetiinin tai fluoksetiinin) tai voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin 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 (Reminyl depotkapseli annoksella 16 mg kerran vuorokaudessa) farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa, kun memantiinia annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa kahden päivän ajan ja sen jälkeen 10 mg kahdesti vuorokaudessa 12 päivän ajan.

##### Galantamiinin vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan

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

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Galantamiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 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 Reminyl-valmisteella tehdyistä kahdeksasta lumekontrolloidusta, kaksoissokkoutetusta kliinisestä tutkimuksesta (N = 6 502), viidestä avoimesta kliinisestä tutkimuksesta (N = 1 454) ja markkinoille tulon jälkeisestä spontaaniraportoinnista saatuja tietoja. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (21 %) ja oksentelu (11 %). Näitä haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa annostitrauksen aikana ja ne kestivät useimmiten alle viikon. Suurimmalla osalla potilaista niitä esiintyi vain kerran. Antiemeettien määräämisestä ja riittävän nesteensaannin varmistamisesta voi olla apua tällaisissa tapauksissa.

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Esiintymistiheys			
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen	Nestehukka	
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat, masennus	Näköharhat, kuuloharhat	
Hermosto		Pyörtyminen, heitehuimaus, vapina, päänsärky, uneliaisuus, letargia	Parestesiat, makuhäiriö, liikauniisuus, kouristuskohtaukset*, ekstrapyramidaalinen häiriö	
Silmät			Näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Esiintymistiheys			
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Sydän		Bradykardia	Supra-ventrikulaarinen ekstrasystolia, ensimmäisen asteen eteis-kammio-katkos, sinus bradykardia, sydämentykytys	Täydellinen eteis-kammiokatkos
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine	Matala verenpaine, punoitus	
Ruoansulatus-elimistö	Oksentelu, pahoinvointi	Vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, dyspepsia, vatsavaivat	Yökkäminen	
Maksa ja sappi				Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos			Liikahikoilu	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihakouristukset	Lihashyökkäykset	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, voimattomuus, huonovointisuus		
Tutkimukset		Painon lasku	Maksaentsyymi-arvojen kohoaminen	
Vammat ja myrkytykset		Kaatuilu, nirhaumat		

\* Kouristukset/kouristuskohtaukset ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjien luokkaan kuuluvien dementiaalääkkeiden 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 tutkimuskeskusten 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. Lihashyökkäyksen tai faskikulaatioiden lisäksi potilaalle voi kehittyä jokin tai kaikki seuraavista kolinergisen kriisin oireista: voimakas pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan kouristelu, lisääntynyt syljen ja kyynelneesten eritys, lisääntynyt virtsaamistarve, suolen

toiminnan vilkastuminen, hikoilu, bradykardia, hypotensio, kollapsi ja kouristukset. Lisääntyvän lihasheikkouden, 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 galantamiinin yliannoksiin. Yhdessä tapauksessa, jossa annos tiedetään, otettiin yhden vuorokauden aikana kahdeksan 4 mg:n tablettia (yhteensä 32 mg).

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

## Hoito

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Dementialääkkeet, ATC-koodi: N06DA04.

#### Vaikutusmekanismi

Galantamiini, tertiaarinen alkaloidi, on selektiivinen, kilpaileva ja reversiibeli 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

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 oireryhmää, sekä yleisasteikkoa käyttäen: ADAS-cog/11 (suorituskykyyn perustuva kognition mittaaminen), DAD ja ADCS-ADL-inventaari (päivittäisten perus- ja välineellisten toimintojen mittaaminen), NPI (Neuropsychiatric Inventory, neuropsykiatrisen käytöshäiriötä arvioiva asteikko) sekä CIBIC-plus (riippumattoman lääkärin suorittama potilaan ja potilasta hoitavan henkilön kliiniseen haastatteluun perustuva yleisarviointi).



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

Hoito	Vähintään neljän pisteen parantuminen alkutasoon nähden ADAS-cog/11-asteikolla ja CIBIC-plus muuttumaton + parantunut							
	Muutos DAD-arvioinnissa $\geq 0$ 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><u>Klassinen ITT*</u></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><u>Perinteinen LOCF***</u></i>								
Lumelääke	412	23 (5,6)	—	—	261	17 (6,5)	—	—
Gal 16 mg/vrk	—	—	—	—	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg/vrk	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	< 0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001
* ITT: Intent To Treat								
** CMH-testi: ero lumelääkkeeseen verrattuna								
*** LOCF: Last Observation Carried Forward								

### Vaskulaaridementia tai Alzheimerin tauti ja aivoverenkiertosairas

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 Farmakokineetiikka

Galantamiini on emäksinen yhdiste, jolla on yksi ionisaatiovakio ( $pK_a$  8,2). Se on jossakin määrin rasvahakuinen, ja sen jakautumiskerroin (Log P) n-oktanoli/puskuriliuoksen (pH 12) välillä on 1,09. Sen vesiliukoisuus (pH 6) on 31 mg/ml. Galantamiinilla on kolme kiraalista keskusta. S, R, S -muoto on luonnollisesti esiintyvä muoto. Galantamiini metaboloituu osittain useiden sytokromien isoentsyymien, pääasiassa CYP2D6:n ja CYP3A4:n vaikutuksesta. Joidenkin galantamiinin hajoamisen aikana muodostuvien metaboliittien on osoitettu olevan aktiivisia *in vitro*, mutta niillä ei ole merkitystä *in vivo*.

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

## Biotransformaatio

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

## Eliminaatio

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa laskevat biekspotentiaalisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika on terveillä koehenkilöillä n. 7–8 tuntia. Tyypillinen oraalinen puhdistuma on kohdepopulaatiossa n. 200 ml/min, ja yksilöiden välinen vaihtelu on populaatioanalyysin mukaan 30 %. Seitsemän päivän kuluttua suun kautta otetusta 4 mg:n <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

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

## Ominaispiirteet Alzheimer-potilailla

Kliinisistä potilastutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että galantamiinin pitoisuudet plasmassa ovat 30–40 % suuremmat Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla verrattuna nuoriin terveisiin koehenkilöihin. Populaation farmakokineettisen analyysin perusteella naispuolisten koehenkilöiden puhdistuma on 20 % pienempi kuin miehillä. Iän sinänsä tai rodun ei ole todettu vaikuttavan galantamiinin puhdistumaan. Galantamiinin puhdistuma on CYP2D6-isoentsyymien välityksellä heikosti metaboloivilla henkilöillä noin 25 % pienempi kuin tehokkaasti metaboloivilla, mutta populaatiossa ei ole havaittavissa kaksihuippuisuutta. Siksi potilaan metaboliastatuksella ei katsota olevan kliinistä merkitystä kokonaispopulaatiossa.

## Erityispotilasryhmät

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

Galantamiinin farmakokineettiset ominaisuudet olivat toisiinsa verrannolliset koehenkilöillä, joilla on lievä

maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 5–6) ja terveillä koehenkilöillä. Galantamiinin AUC ja puoliintumisaika suurenivat noin 30 % potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 7–9) (ks. kohta 4.2).

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Suurissa III-faasin tutkimuksissa ei havaittu ilmeistä korrelaatiota keskimääräisten plasman pitoisuuksien ja tehokkuusparametrien (eli muutokset ADAS-cog11- ja CIBIC-plus-arvioinneissa 6. tutkimuskuukaudella) välillä, kun käytetyt annokset olivat 12 ja 16 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Ensimmäisen avauskerran jälkeen: 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

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

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet pullon avaamiseen ja mittaruiskun käyttöön:

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

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

Kuva 2: Vie mittaruisku pulloon.

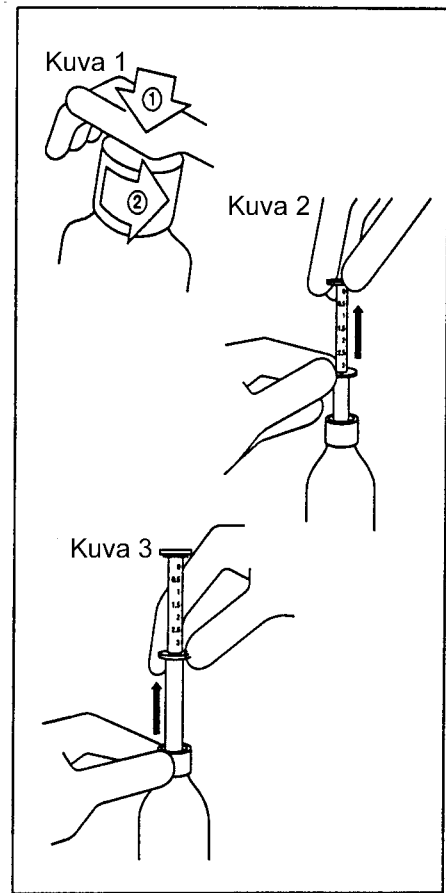
Pidä alarenkaasta kiinni ja vedä samalla ylärengas sen merkin kohdalle, joka vastaa tarvitsemaasi millilitramäärää.

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

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

Sulje pullo.

Huuhtele mittaruisku vedellä.



## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy, PL 15, 02621 Espoo

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

15676

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2000

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 1.3.2010

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2021

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

REMINYL 4 mg/ml oral lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 4 mg galantamin (som hydrobromid).

### Hjälpämnen med känd effekt

metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Den orala lösningen är klar och färglös.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Reminyl 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 (4 mg två gånger 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 (8 mg två gånger dagligen) och patienten ska stå på 16 mg dagligen under minst 4 veckor.

En ökning till underhållsdosen 24 mg dagligen (12 mg två gånger 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).

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

För patienter med kreatininclearance  $\geq 9$  ml/min behöver ingen dosjustering göras.

Galantamin är kontraindicerat hos patienter med 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 4 mg en gång dagligen, helst på morgonen, under minst 1 vecka. Därefter ska patienten fortsätta med 4 mg två gånger dagligen under minst 4 veckor. Hos dessa patienter ska dygnsdosen inte överstiga 8 mg två gånger dagligen.

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).

#### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av galantamin för en pediatrisk population.

#### *Administreringssätt*

Reminyl oral lösning ska ges två gånger dagligen, helst tillsammans med morgon- och kvällsmål. 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

Reminyl är indicerat för patienter 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 galantamingruppen var signifikant högre än i placebogruppen; 14/1 026 (1,4 %) patienter behandlade med galantamin och 3/1 022 (0,3 %) patienter behandlade med placebo. Dödsorsakerna varierade. Ungefär hälften av dödsfallen i galantamingruppen 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 Reminyl (se avsnitt 4.8). Patienterna bör informeras om tecknen på allvarliga hudreaktioner och att användning av Reminyl 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:

#### Hjärtsjukdomar

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 överledningsrubbningsar 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.

Det har inkommit rapporter om QTc-förlängning hos patienter som använder terapeutiska doser av galantamin samt om *torsades de pointes* i samband med överdoser (se avsnitt 4.9). Galantamin ska därför användas med försiktighet till patienter med förlängning av QTc-intervallet, patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet, eller till patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

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).

### *Gastrointestinala sjukdomar*

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.

### *Neurologiska sjukdomar*

Krampanfall har rapporterats med galantamin (se avsnitt 4.8). Krampanfall kan även utgöra en manifestation av Alzheimers sjukdom. En ökning av kolinerg tonus kan förvärra symtom relaterade till extrapyramidala störningar (se avsnitt 4.8).

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.

### *Sjukdomar i 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).

### *Sjukdomar i 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 succinylcholin typ under narkos, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

### Hjälpämnen i Reminyl oral lösning

Reminyl oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat vilka kan orsaka, eventuellt fördröjda, allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 6 ml Reminyl 4 mg/ml lösning (motsvarar



den maximala dosen Reminyl per dag), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### **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 medicineringsmedel 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 succinylcholin typ 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 absorptionshastigheten av galantamin men påverkar inte graden av absorption. Det rekommenderas att Reminyl 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 avsnitt 4.2).

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

##### 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 data från behandling av gravida kvinnor med galantamin. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 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 en liten eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Symtom som yrsel och dåsighet kan förekomma, särskilt under de första veckorna efter påbörjad behandling.

### **4.8 Biverkningar**

Tabellen nedan reflekterar data som insamlats med Reminyl i åtta placebo-kontrollerade, dubbelblinda kliniska studier (n=6 502), fem öppna kliniska studier (n=1 454) 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.

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
<b>Immunsystemet</b>			Hypersensitivitet	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Minskad aptit	Uttorkning	
<b>Psykiska störningar</b>		Hallucinationer; Depression	Synhallucinationer; Hörselhallucinationer	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Syncop; Yrsel; Tremor; Huvudvärk; Dåsighet; Letargi	Parestesi; Dysgeusi; Hypersomni; Krampanfall*; Extrapyramidal störning	
<b>Ögon</b>			Dimsyn	
<b>Öron och balansorgan</b>			Tinnitus	
<b>Hjärtat</b>		Bradykardi	Supraventrikulär extrasystole; Atrioventrikulär block grad I; Sinus-bradykardi; Palpitationer	Komplett atrioventrikulär block
<b>Blodkärl</b>		Hypertension	Hypotension; Flushing	
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående; Kräkningar	Buksmärtor; Buksmärtor i övre magtarmkanalen; Diarré; Dyspepsi; Obehagskänsla i buken	Ulkningar	
<b>Lever och gallvägar</b>				Hepatit

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros	Stevens-Johnsons syndrom; Akut generaliserad exantematös pustulos; Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Muskelsvaghet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet; Asteni; Sjukdomskänsla		
Undersökningar		Viktminskning	Förhöjda leverenzymvärden	
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

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 medvetslöshet 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 sjukhusvård. 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 understödande 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 acetylkolinet 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

De doser av galantamin som befunnits vara effektiva 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).

**Sammansatt 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:**

Behandling	Minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog/11 jämfört med baseline och CIBIC-plus Oförändrad+Förbättrad							
	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 (%) med behandlings- svar	Jämförelse med placebo		N	n (%) med behandlings- svar	Jämförelse med placebo	
			Diff (95 %CI)	p-värde <sup>†</sup>			Diff (95 %CI)	p-värde <sup>†</sup>
<u>Klassisk ITT</u>								
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
<u>Traditionell</u>								
<u>LOCF*</u>								
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).

### 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 kirala centra. 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

Absorptionen är snabb med ett  $t_{max}$  på cirka 1 timme för både tabletter och lösning tillförda peroralt. Den absoluta biotillgängligheten av galantamin är hög,  $88,5 \pm 5,4$  %. Föda fördröjer absorptionen och minskar  $C_{max}$  med ungefär 25 %, utan att påverka graden av absorption (AUC).

### 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 faeces 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 7-8 timmar hos friska individer. Oralt clearance hos målpopulationen är cirka 200 ml/min med en variabilitet mellan individer på cirka 30 % beräknat från populationsanalys. Sju dagar efter en enstaka peroral dos på 4 mg <sup>3</sup>H-galantamin återfinns 90-97 % av radioaktiviteten i urinen och 2,2-6,3 % i faeces. Efter intravenös infusion och peroral tillförsel utsöndras 18-22 % av dosen som oförändrat galantamin i urinen efter

24 timmar med ett njureclearance på  $68,4 \pm 22,0$  ml/min, vilket utgör 20-25 % av total plasmaclearance.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Efter upprepad peroral tillförel av 12 och 16 mg galantamin tabletter två gånger dagligen fluktuerade genomsnittligt lägsta och högsta plasmakoncentration mellan 29-97 ng/ml och 42-137 ng/ml. Farmakokinetiken för galantamin är linjär i doseringsintervallet 4-16 mg två gånger dagligen. Hos patienter som tar 12 eller 16 mg två gånger dagligen sågs ingen ackumulering av galantamin mellan månad 2 och 6.

#### 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. Clearance hos kvinnor är 20 % lägre än hos män, baserat på farmakokinetiska populationsanalyser. Inga större effekter av ålder i sig eller ras föreligger för galantaminclearance. Galantaminclearance 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  $\geq 9$  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 råttor och kanin vid doser som ligger under toxicitetströskeln hos dräktiga hondjur.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E218)  
Propylparahydroxibensoat (E216)  
Sackarinnatrium  
Natriumhydroxid  
Renat vatten

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Bruten förpackning är hållbar i 3 månader.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lösningen är förpackad i 100-ml bärnstensfärgade glasflaskor med instickspropp av LDPE, barnsäker förslutning av PP/LDPE och 6-ml pipett av LDPE/PS med ml-kalibrering. Pipetten har en minsta volym om 0,5 ml och maximalt 4 ml.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Öppnande av flaskan och användning av pipetten:

Figur 1: Flaskan har barnsäkert lock som öppnas på följande sätt:

- Håll skruvlocket nedtryckt och skruva moturs.
- Avlägsna locket.

Figur 2: För ner pipetten i flaskan.

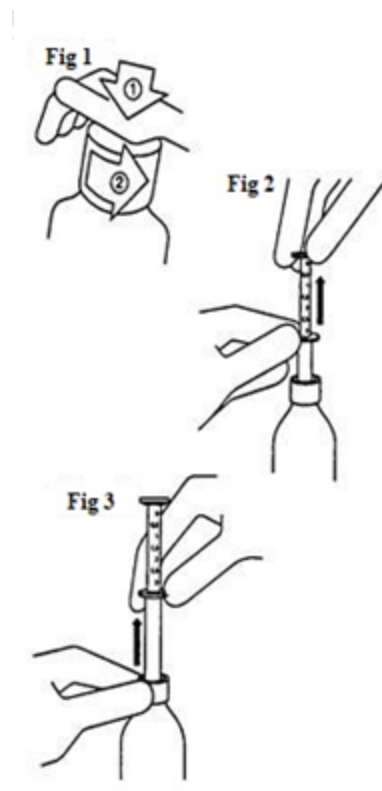
Håll fast den nedre ringen och drag den övre ringen upp till markeringen för önskat antal milliliter.

Figur 3: Behåll greppet om den nedre ringen och drag ut hela pipetten ur flaskan.

Töm pipetten på dess innehåll i alkoholfri dryck genom att trycka den övre ringen nedåt.

Drick genast.

Stäng flaskan och skölj pipetten med lite vatten.



**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Janssen-Cilag Oy, PB 15, 02621 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

15676

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14.8.2000

Datum för den senaste förnyelsen: 1.3.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.11.2021