

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet:

Tämä valmiste sisältää alluranpunaista (E 129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

8 mg: Kova liivatekapseli (koko 2), jonka alaosa on valkoinen ja yläosa vaaleanpunainen. Ylä- ja alaosassa on mustalla painomusteella merkinnät 'MYLAN' ja 'GT8'.

16 mg: Kova liivatekapseli (koko 2), jonka alaosa on valkoinen ja yläosa hennon vaaleanpunainen. Ylä- ja alaosassa on mustalla painomusteella merkinnät 'MYLAN' ja 'GT16'.

24 mg: Kova liivatekapseli (koko 1), jonka alaosa on valkoinen ja yläosa vaaleanpunainen. Ylä- ja alaosassa on mustalla painomusteella merkinnät 'MYLAN' ja 'GT24'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset/iäkkäät potilaat:

Antotapa

Galantamin Mylan annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin, mieluiten aterian yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina nesteen kera. Kapseleita ei saa pureskella tai murskata.

Riittävä nesteen saanti hoidon aikana on varmistettava (ks. kohta 4.8).

Ennen hoidon aloittamista

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

Alkuannos

Suosittelun aloitusannos on 8 mg/vrk neljän viikon ajan.

Ylläpitoannos

- Annostus ja potilaan galantamiinilääkityksen sietokyky on arvioitava säännöllisesti, mieluiten kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen galantamiinista saatava kliininen hyöty ja lääkitymisen sietokyky on arvioitava säännöllisesti voimassaolevien kliinisten suositusten mukaisesti. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kun siitä on terapeuttista etua potilaalle ja potilas sietää galantamiinilääkityksen. Galantamiinihoidon lopettamista on harkittava, ellei terapeuttista tehoa ole enää osoitettavissa tai jos potilas ei siedä lääkitystä.
- Ylläpitoannos on aluksi 16 mg/vrk, ja tätä annosta tulee käyttää vähintään 4 viikkoa.
- Annoksen suurentamista ylläpitoannokseen 24 mg/vrk on harkittava yksilöllisesti, kun kliininen hyöty ja siedettävyys on ensin arvioitu asianmukaisesti.
- Jos yksittäisellä potilaalla ei saavuteta parempaa vastetta annoksella 24 mg/vrk tai jos potilas ei siedä tätä annosta, on harkittava annoksen pienentämistä tasolle 16 mg/vrk.
- Hoidon äkillinen lopettaminen (esim. ennen leikkausta) ei johda oireiden tilapäiseen pahenemiseen.

Siirtyminen depotkapseleilla tapahtuvaan hoitoon, kun potilas on aiemmin käyttänyt tabletteja tai oraaliuosta

Galantamiinin kokonaisvuorokausiannos suositellaan pitämään samana lääkemuodon vaihdon yhteydessä. Kun potilas siirtyy käyttämään kerran vuorokaudessa otettavia depotkapseleita, potilaan tulisi ottaa viimeinen galantamiinitabletti- tai oraaliuosa-annos illalla ja ottaa seuraavana aamuna kerran vuorokaudessa otettava Galantamin Mylan -depotkapseli.

Pediatriset potilaat:

Ei ole asianmukaista käyttää galantamiinia pediatristen potilaiden hoidossa.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta:

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, lääkitys suositellaan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella aloitettavaksi annoksella yksi 8 mg:n depotkapseli joka toinen päivä viikon ajan, mieluiten aamuisin. Sen jälkeen käytetään annosta 8 mg vuorokaudessa ainakin 4 viikon ajan. Vuorokausiannos ei saa olla yli 16 mg näillä potilailla. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä yli 9), galantamiinia ei saa käyttää (ks. kohta 4.3). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

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

Muu samanaikainen hoito:

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Galantamiinia ei saa käyttää potilailla, joilla on sekä merkittävä munuaisten että maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Kuten muidenkin kolinomimeettien, myös galantamiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tiloissa:

Sydän

Farmakologisen vaikutustapansa vuoksi kolinomimeeteillä voi olla vagotonista vaikutusta sydämen syketiheyteen (esim. bradykardia). Tämän vaikutuksen mahdollisuus voi olla erityisen merkittävä potilailla, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen johtumishäiriö tai jotka käyttävät samanaikaisesti sydämen syketiheyttä huomattavasti hidastavia lääkkeitä kuten digoksiinia ja 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 rasitusrintakivun, 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).

Ruoansulatuselimistö

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

Hermosto

Vaikka kolinomimeetit saattavat jossakin määrin aiheuttaa kouristuskohtauksia, kohtaukset voivat kuitenkin olla myös Alzheimerin taudin ilmentymä. Harvinaisissa tapauksissa kolinergisen tonuksen lisääntyminen saattaa pahentaa parkinsonismoireita.

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Munuaiset ja virtsatiet

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

Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinyylikoliinityypistä lihasrelaksaatiota nukutuksen aikana, varsinkin pseudokolinesteraasipuutoksen yhteydessä.

Galantamin Mylan sisältää alluranpunaista (E129, atsoväriaine), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

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 annetun pilokarpiinin) kanssa. Galantamiini voi toimia antikolinergisen lääkityksen vastavaikuttajana. Jos antikolinerginen hoito, kuten atropiinihoito, lopetetaan äkillisesti, galantamiinin vaikutukset voivat voimistua. Kuten kolinomimeettien käytön yhteydessä on odotettavissa, farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen lääkkeiden kanssa, jotka hidastavat sydämen syketiheyttä huomattavasti (kuten digoksiini ja beetasalpaajat, tietyt kalsiuminestäjät ja amiodaroni). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa *torsades de pointes* -takykardiaa. Tällaisissa tapauksissa tulee harkita EKG-tutkimusta.

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinyylikoliinityypistä lihasrelaksaatiota nukutuksen aikana, varsinkin pseudokolinesteraasipuutoksen yhteydessä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Galantamiini eliminoituu useiden eri metaboliareittien kautta ja munuaisteitse. Kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni. Yksittäistapauksissa voi kuitenkin esiintyä huomattavia yhteisvaikutuksia, joilla on kliinistä merkitystä.

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

Muut galantamiinin metaboliaan vaikuttavat lääkkeet

Tavanomaiset yhteisvaikutustutkimukset osoittivat galantamiinin hyötyosuuden lisääntyvän noin 40 %:lla paroksetiin (voimakas CYP2D6-estäjä) samanaikaisen käytön aikana sekä 30 %:lla ja 12 %:lla ketokonatsolin ja erytromysiinin (CYP3A4-estäjiä kumpikin) samanaikaisen käytön aikana. Voimakkaiden CYP2D6-estäjien (esim. kinidiinin, paroksetiin tai fluoksetiin) tai voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin tai ritonaviirin) käytön aloituksen yhteydessä potilailla saattaa

siksi esiintyä aiempaa enemmän kolinergisiä haittavaikutuksia, lähinnä pahoinvointia ja oksentelua. Näissä tilanteissa galantamiinin ylläpitoannoksen pienentämistä voidaan siedettävyyden perusteella harkita (ks. kohta 4.2).

Memantiinilla (N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptorin antagonisti), annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa kahden päivän ajan ja tämän jälkeen 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 päivän ajan, ei ollut vaikutusta galantamiinin (depotkapseli 16 mg/vrk) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Galantamiinin vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan

Terapeuttisilla galantamiiniannoksilla (24 mg vuorokaudessa) ei ole havaittu vaikutusta digoksiinin kinetiikkaan, vaikka farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia voi esiintyä (ks. myös Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset).

Terapeuttisilla galantamiiniannoksilla (24 mg/vrk) ei ole havaittu vaikutusta varfariinin kinetiikkaan ja trombolastiiniaikaan.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Galantamiinin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä kokemusta tai kokemusta on vain vähän. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä lääkettä raskaana oleville naisille.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Galantamiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Oireita, kuten huimausta ja uneliaisuutta voi esiintyä etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään galantamiinilla tehdyistä seitsemästä lumekontrolloidusta, kaksoissokkoutetusta kliinisestä tutkimuksesta (N = 4457), viidestä avoimesta kliinisestä tutkimuksesta (N = 1454) ja markkinoille tulon jälkeisestä spontaaniraportoinnista saatuja tietoja. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (25 %) ja oksentelu (13 %). Näitä esiintyi pääasiassa annostitrauksen aikana ja ne kestivät useimmissa tapauksissa alle viikon, ja 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 galantamiini-depotkapselihoidon turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin tableteilla haittojen esiintymistiheyden ja luonteen osalta.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset (>1/10), yleiset (>1/100, <1/10), melko harvinaiset (>1/1000, <1/100), harvinaiset (>1/10 000, <1/1000), hyvin harvinaiset (<1/10 000), tuntemat (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus Esiintyvyys
------------------------	---------------------------------------

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu Anoreksia	Nestehukka		
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat Masennus	Näköharhat Kuuloharhat		
Hermosto		Pyörtyminen Huimaus Vapina Päänsärky Uneliaisuus Horrostila	Parestesia Makuhäiriöt Hypersomnia Kouristuskohtaukset*		
Silmät			Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus		
Sydän		Bradykardia	Supraventrikulaariset lisälyönnit 1. asteen AV-katkos Sinus bradykardia Sydämen-tykytys		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio Kuumat aallot		
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Pahoinvointi	Vatsakipu Ylävatsakipu Ripuli Dyspepsia Mahavaivat Ruoansulatusvaivat	Yökötys		
Maksa ja sappi				Maksa-tulehdus	
Iho ja ihonalainen kudos		Liikahikoilu			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihakskouristukset	Lihashyökkäykset		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Astenia Huonovointisuus			
Tutkimukset		Painon lasku	Maksaentsyymitason nousu		
Vammat ja myrkytykset		Kaatuilu			

*Kouristukset/kouristuskohtaukset ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjien luokkaan kuuluvien dementiaalääkkeiden käytössä raportoitu luokkavaikutus (ks. 4.4 Hermosto).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

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. Lihashuonon tai faskikulaatioiden lisäksi potilaalle voi kehittyä jokin tai kaikki seuraavista kolinergisen kriisin oireista: voimakas pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan kouristelu, lisääntynyt syljen ja kyynelnesteen erityminen, lisääntynyt virtsaamistarve, suolen toiminnan vilkastuminen, hikoilu, bradykardia, hypotensio, kollapsi ja kouristukset. Lisääntyvän lihashuonon, trakeaalisen liikaerityksen ja bronkospasmin yhdistelmä saattaa johtaa henkeäuhkaavaan hengityslamaan.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu torsades de pointes -takykardiaa, QT-ajan pidentymistä, bradykardiaa, kammiotakykardiaa ja lyhyitä tajunnan menetyksiä galantamiinin tahattoman yliannostuksen yhteydessä. Eräissä tapauksissa, jossa annos tunnetaan, yhden vuorokauden aikana otettiin kahdeksan 4 mg:n tablettia (yhteensä 32 mg).

Kahdessa muussa tapauksessa otettiin epähuomiossa 32 mg (pahoinvointi, oksentelu ja suun kuivuminen; pahoinvointi, oksentelu ja substernaalinen rintakipu) ja yhdessä tapauksessa 40 mg (oksentelu), jotka johtivat lyhyeen seurantaan sairaalassa ja täydelliseen parantumiseen. Eräs potilas, jolla oli esiintynyt aistiharhoja viimeisten kahden vuoden aikana ja jolle oli määrätty annos 24 mg/vrk mutta otti vahingossa 24 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 34 päivän ajan, ilmaantui sairaalahoitoa vaativia hallusinaatioita. Toinen potilas, jolle oli määrätty oraaliliuosta 16 mg/vrk, otti epähuomiossa 160 mg (40 ml) ja sai sairaalahoitoa vaativia oireita, kuten hikoilua, oksentelua, bradykardiaa ja lähes pörtyi tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Oireet hävisivät 24 tunnin kuluessa.

Hoito

Vitaalitoiminnoista ja yleishoidosta tulee huolehtia, kuten muissakin yliannostustapauksissa. Vaikeissa tapauksissa kolinomimeettien yleisenä vastaläkkeenä voidaan käyttää antikolinergejä, esim. atropiinia. Suositeltu aloitusannos on 0,5 - 1,0 mg i.v., ja sen jälkeen annokset määrättyvät 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: Dementiaaläkkeet, ATC-koodi: N06D A04

Galantamiini, tertiaarinen alkaloidi, on selektiivinen, kilpaileva ja reversiibeli asetyylikoliniesteriäsiin estäjä. Lisäksi galantamiini voimistaa asetyylikolinin 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-depotkapselit kehitettiin alun perin kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavaksi lääkeaineen välittömästi vapauttavaksi tablettimuodoksi. Lumelääkekontrolloidussa 5 - 6 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa tehokkaat galantamiiniannokset olivat 16, 24 ja 32 mg/vrk. Näistä 16 ja 24 mg/vrk -annoksilla katsottiin olevan paras hyöty/haitta-suhde ja niitä suositellaankin ylläpitoannoksiksi. Galantamiinin teho on osoitettu käyttäen tulostittareita, jotka mittaavat kolmea sairauden tärkeää oireyhmää, sekä yleisasteikkoa käyttäen: ADAS-Cog/11 (suorituskykyyn perustuva kognition mittaaminen), DAD ja ADCS-ADL-inventaari (päivittäisten perus- ja välineellisten toimintojen mittaaminen), NPI (Neuropsychiatric Inventory, neuropsykiatrinen käytöshäiriöitä arvioiva asteikko) sekä CIBIC-plus (riippumattoman lääkärin suorittama potilaan ja potilasta hoitavan henkilön kliiniseen haastatteluun perustuva yleisarviointi).

Hoitoon 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.

Vähintään neljän pisteen parantuminen alkutasoon nähden ADAS-cog/11-asteikolla ja CIBIC-plus muuttumaton + parantunut								
	Muutos DAD-arvioinnissa ≥ 0				Muutos ADCS/ADL-inventaarissa ≥ 0			
	GAL-USA-1 ja GAL-INT-1 (6. kuukausi)				GAL-USA-10 (5. kuukausi)			
Hoito	N	Hoitoon reagoivien määrä (%)	Vertailu lumelääkkeeseen		N	Hoitoon reagoivien määrä (%)	Vertailu lumelääkkeeseen	
			Ero (95 % CI)	p-arvo†			Ero (95 % CI)	p-arvo†
<i>Klassinen ITT #</i>								
Lumelääke	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/vrk	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0.003
Gal 24 mg/vrk	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0.001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0.002
<i>Perinteinen LOCF*</i>								
Lumelääke	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/vrk	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0.005
Gal 24 mg/vrk	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0.001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0.001
# ITT: Intent to treat								
† CMH-testi: ero lumelääkkeeseen verrattuna								
* LOCF: Last Observation Carried Forward								

Galantamiinia sisältävien depotkapselien 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 tabletit (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. Galantamiinia sisältävillä depotkapselilla (Gal-PR) osoitettiin ADAS-cog/11-pisteiden parantuneen tilastollisesti

merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, mutta CIBIC-plus-pisteissä ero lumelääkkeeseen ei ollut tilastollisesti merkitsevä. ADCS-ADL-pisteiden tulokset olivat viikon 26 kohdalla tilastollisesti merkitsevästi paremmat verrattuna lumelääkkeeseen.

Vaste en 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				

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, Hermosto). 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-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*.

Galantamiinin yleiset ominaisuudet

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Metabolia

Jopa 75 % otetusta galantamiinista eliminoituu metaboloitumalla. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2D6 on mukana O-desmetyyligalantamiinin muodostuksessa ja että CYP3A4

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

Eliminaatio

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa laskevat biekspotentiaalisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika on terveillä koehenkilöillä n. 8–10 tuntia. Tyypillinen oraalinen puhdistuma on kohdepopulaatiossa n. 200 ml/min, ja yksilöiden välinen vaihtelu on populaatioanalyysin mukaan 30 %. Seitsemän päivän kuluttua suun kautta otetusta 4 mg:n ³H-galantamiinikerta-annoksesta 90–97 % radioaktiivisuudesta on todettavissa virtsassa ja 2,2– 6,3 % ulosteissa. Laskimoon annetun infuusion ja suun kautta otetun annoksen jälkeen 18–22 % annoksesta erittyi muuttumattomana galantamiinina virtsaan 24 tunnissa, ja munuaispuhdistuma oli tällöin 68,4 ± 22,0 ml/min, joka on 20–25 % kokonaisplasmapuhdistumasta.

Annoslineaarisuus

Depotkapselien sisältämän galantamiinin farmakokinetiikka on iäkkäillä ja nuorilla lineaarinen tutkitulla annosalueella 8–24 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaiden ominaispiirteet

Kliinisistä potilastutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että galantamiinin pitoisuudet plasmassa ovat 30 – 40 % suuremmat Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla verrattuna nuoriin terveisiin vapaaehtoiisiin, pääasiassa korkean iän ja heikentyneen munuaistoiminnan takia. 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.

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).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 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 Alzheimerpotilaisiin. Siten haittavaikutusten esiintyvyys ei todennäköisesti lisääntynyt eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Farmakineettinen/farmakodynaaminen suhde

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 sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin (kapselin sisältö)

Polyvinyyliasetaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Povidoni

Hydrogenoitu kasviöljy

Magnesiumstearaatti

Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori

Alaosa

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Yläosa

Alluranpunainen (E129)

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Muste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Kaliumhydroksidi

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PE/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset: 2 vuotta

Alumiini/Alumiini-läpipainopakkaus: 3 vuotta

Polypropeeninen tablettipakkaus, jossa polyeteeninen kansi (Securitainer): 2 vuotta

HDPE-purkki: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

PVC/PE/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Alumiini/Alumiini-läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Polypropeeninen tablettipakkaus, jossa polyeteeninen kansi (Securitainer): Säilytä alle 25 °C, pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

HDPE-purkki: Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 7, 7 x 1 (kerta-annospakkaus), 10, 28, 28 x 1 (kerta-annospakkaus), 30, 30 x 1 (kerta-annospakkaus), 56, 84, 98 tai 100 kapselia.

PVC/PE/PVdC/alumiini -kalenteriläpipainopakkaus, joka sisältää 28 tai 28 x 1 (kerta-annospakkaus) kapselia.

Kylmämuovattu alumiini/alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 7, 7 x 1 (kerta-annospakkaus), 10, 28, 28 x 1 (kerta-annospakkaus), 30, 30 x 1 (kerta-annospakkaus), 56, 84, 98 tai 100 kapselia.

Kylmämuovattu alumiini/alumiini-kalenteriläpipainopakkaus, joka sisältää 28 tai 28 x 1 (kerta-annospakkaus) kapselia.

Polypropeeninen tablettipakkaus, jossa polyeteeninen kansi ja kuivausaineena silikageeli: 500 kapselia

HDPE-purkki, jossa polypropeeninen lapsiturvallinen korkki ja kuivausaineena silikageeli: 90 kapselia
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

8 mg: 28792

16 mg: 28793

24 mg: 28794

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.3.2016