

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Galantamin Actavis 8 mg hårda depotkapslar
Galantamin Actavis 16 mg hårda depotkapslar
Galantamin Actavis 24 mg hårda depotkapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård depotkapsel

8 mg: ogenomskinliga, vita, hårda gelatinkapslar storlek 2, innehållande en rund bikonvex tablett.
16 mg: ogenomskinliga, hudfärgade, hårda gelatinkapslar storlek 2, innehållande två runda bikonvexa tabletter.
24 mg: ogenomskinliga, orange, hårda gelatinkapslar storlek 2, innehållande tre runda bikonvexa tabletter.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Galantamin Actavis är indicerat för symtomatisk behandling av mild till måttligt svår demens av Alzheimerstyp.

4.2 Dosering och administreringssätt

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/dag under 4 veckor.

Underhållsdos

Toleransen för och dosen av galantamin ska utvärderas regelbundet, helst inom tre 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 terapeutisk effekt längre noteras eller om patienten inte tolererar behandlingen.

Den initiala underhållsdosen är 16 mg dagligen och patienten ska stå på 16 mg dagligen under minst 4 veckor. En ökning till underhållsdosen 24 mg dagligen ska övervägas på individuell basis efter utvärdering av behandlingen inkluderande bedömning av terapeutisk vinst och tolerabilitet.

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

Utsättande av behandling

Ingen reboundeffekt uppträder efter plötsligt utsättande av behandlingen (t ex som förberedelse för kirurgiskt ingrepp).

Byte till Galantamin Actavis depotkapslar från tabletter med omedelbar frisättning eller oral lösning

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

Patienter som byter till dosregim en gång dagligen bör ta sin sista dos av tabletter med omedelbar frisättning eller oral lösning på kvällen och börja med Galantamin Actavis-depotkapslar en gång dagligen följande morgon.

Nedsatt njurfunktion

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

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

Galantamin är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance under 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) börja behandlingen med 8 mg depotkapslar en gång varannan dag, helst på morgonen, i en 1 vecka. Därefter fortsätter patienten med 8 mg en gång dagligen under 4 veckor. Hos dessa patienter ska dygnsdosen inte överstiga 16 mg. Hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score över 9), är galantamin kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering krävs hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning.

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Typer av demens

Galantamin Actavis är indicerat för patienter med lätt till måttligt svår demens av Alzheimer-typ. Den gynnsamma effekten av galantamin har inte påvisats hos patienter med andra typer av demens eller andra typer av minnesstörningar. I två kliniska prövningar under två år med patienter med s.k. lindrig kognitiv störning (lindrigare typer av minnesstörning som inte uppfyller kriterierna för demens av Alzheimer-typ) kunde inte galantaminbehandlingen påvisa någon gynnsam effekt genom att fördröja försämringen av kognitiv förmåga eller förhindra klinisk utveckling av demens. Dödligheten i galantamin-gruppen var signifikant högre än i placebogruppen; 14/1206 (1,4 %) patienter behandlade med galantamin och 3/1022 (0,3 %) patienter behandlade med placebo. Dödsorsakerna varierade. Ungefär hälften av dödsfallen i galantamin-gruppen föreföll ha olika kärlrelaterade orsaker (hjärntinfarkt, stroke och plötslig död). Relevansen av detta fynd för behandling 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]; $p = 0,011$).

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

Allvarliga hudreaktioner

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

Viktövervakning

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

Tillstånd som kräver försiktighet

Liksom andra kolinomimetika ska Galantamin Actavis ges med försiktighet vid följande tillstånd:

Hjärtat

På grund av sin farmakologiska verkningsmekanism kan kolinomimetika ge upphov till vagotona effekter på hjärtfrekvens, inklusive bradykardi och alla typer av block av atrioventrikulärknutan (se avsnitt 4.8). Risken för denna effekt kan vara särskilt viktig för patienter med "sick sinus syndrom" eller andra supraventrikulära kardiella överledningsrubbningar eller hos de som samtidigt använder läkemedel som signifikant reducerar hjärtfrekvensen, såsom digoxin och betablockerare eller hos patienter med en obehandlad elektrolytstörning (t ex hyperkalemi, hypokalemi).

Försiktighet ska därför iakttas om galantamin ges till patienter med hjärtsjukdom, t ex perioden omedelbart efter hjärntinfarkt, 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 torsade 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).

Magtarmkanalen

Patienter som löper ökad risk för att utveckla magsår, t ex de med en anamnes på tidigare ulcussjukdom eller de patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar, inklusive de som samtidigt får icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), ska övervakas med avseende på symtom. Användningen av galantamin rekommenderas inte till patienter med gastrointestinal obstruktion eller som återhämtar sig från bukkirurgi.

Centrala och perifera nervsystemet

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.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

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

Njurar och urinvägar

Användningen av galantamin rekommenderas inte till patienter med urinvägsobstruktion eller till patienter som återhämtar sig från operation av urinblåsan.

Kirurgiska och medicinska åtgärder

Det är sannolikt att galantamin som är ett kolinomimetikum förstärker den muskelrelaxerande effekten av succinylcholintyp under narkos, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

På grund av sin verkningsmekanism ska galantamin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika (t ex ambenon, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin eller systemiskt givet pilokarpin). Galantamin har potential att motverka effekten av antikolinerga läkemedel. Om antikolinergika såsom atropin avbryts plötsligt finns det en potentiell 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 iaktas med läkemedel som har potential att orsaka torsades de pointes. I sådana fall ska ett EKG övervägas.

Det är sannolikt att galantamin som är ett kolinomimetikum förstärker den muskelrelaxerande effekten av succinylcholintyp under narkos, särskilt vid pseudokolinesteras brist.

Farmakokinetiska interaktioner

Flera metabolismvägar och renal utsöndring är involverade i eliminationen av galantamin. Den eventuella risken för kliniskt relevanta interaktioner är liten. Däremot kan förekomsten av signifikanta interaktioner vara kliniskt relevanta i enskilda fall.

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

Andra läkemedel som påverkar metabolismen av galantamin

Formella läkemedelsinteraktionsstudier visade en ökning av biotillgängligheten av galantamin med cirka 40 % vid samtidig administrering 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 dessa omständigheter kan en minskning av underhållsdosen av galantamin övervägas baserat på tolerabilitet (se avsnitt 4.2).

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

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

Data saknas från behandling av gravida kvinnor med galantamin. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Försiktighet ska iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

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

Fertilitet

Effekten av galantamin på human fertilitet har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Galantamin har liten 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 galantamin i åtta placebo-kontrollerade, dubbelblinda kliniska studier (n=6 502), fem öppna kliniska studier (n=1 454) och från spontanrapportering efter marknadsföring. De vanligaste rapporterade biverkningarna var illamående (21 %) och kräkningar (11 %). De uppstod huvudsakligen under titreringsperioder, varade mindre än

en vecka i de flesta fall och de flesta patienterna drabbades bara av en episod. Förskrivning av antiemetika och adekvat vätskeintag kan vara lämpligt i dessa fall.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning var säkerhetsprofilen för behandling med galantamin-depotkapslar en gång dagligen av liknande frekvensindelning och slag som ses med tabletter.

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

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immun-sjukdomar			Överkänslighet	
Metabolism och nutrition		minskad aptit	uttorkning	
Psykiska störningar		hallucinationer; depression	synhallucinationer; hörselhallucinationer; mardrömmar	
Centrala och perifera nervsystemet		synkope; yrsel; tremor; huvudvärk; dåsigheit; letargi	parestesi; dysgeusi; hypersomni; krampanfall*; extrapyramidal störning	
Ögon			dimsyn	
Öron och balansorgan			tinnitus	
Hjärtat		bradykardi	supraventrikulär extrasystole; atrioventrikulär block grad 1; sinus-bradykardi; palpitationer	komplett atrioventrikulär block
Blodkärл		hypertension	hypotension; flushing	
Magtarmkanalen	illamående; kräkningar	buksmärtor; buksmärtor i övre magtarmkanalen; diarré; dyspepsi; obehagskänsla i buken	hulkningar	
Lever och gallvägar				hepatit

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad		hyperhidros		Stevens Johnsons syndrom; Akut generaliserad exantematös pustulos; Erythema multiforme
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		muskelspasmer	muskelsvaghet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		trötthet; asteni; sjukdomskänsla		
Undersökningar		viktminskning	förhöjda leverenzym-värden	
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer		Fall; Laceration		

* Klassrelaterade biverkningar som rapporterats för acetylkolinesterashämmande läkemedel mot demens innefattar konvulsioner/krampanfall (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Tecken 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, urinering, tarmtömning, svettning, bradykardi, hypotension, kollaps och konvulsioner. Ökad muskelsvaghet i kombination med hypersekretion i trachea och bronkospasm kan leda till livshotande andningssvårigheter.

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om 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 som ordinerades 24 mg/dag och med en anamnes av hallucinationer under de senaste två åren ordinerades 24 mg/dag två gånger under 34 dagar och utvecklade då hallucinationer som krävde sjukhusvistelse. En annan patient som ordinerades 16 mg/dag av den orala lösningen intog av misstag 160 mg (40 ml) och upplevde en timme senare svettning, kräkningar, bradykardi, och svimningskänsla, vilket krävde sjukhusvård. Hans symtom försvann inom 24 timmar.

Behandling

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

Eftersom riktlinjer för behandling av överdos ständigt uppdateras rekommenderas kontakt med Giftinformationscentralen för att fastställa de senaste rekommendationerna avseende behandling av en överdos.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid demenssjukdomar, kolinesterashämmare
ATC-kod: N06DA04

Verkningsmekanism

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

Kliniska studier

Galantamin utvecklades ursprungligen som läkemedelsformen tabletter med omedelbar frisättning för dosering två gånger dagligen. De effektiva doserna i de placebokontrollerade kliniska prövningar, med en duration av 5-6 månader, var 16, 24 och 32 g dagligen. Av dessa doser bedömdes 16 och 24 mg dagligen ha den bästa nytta/risk-förhållandet, och är de rekommenderade underhållsdoserna. Effekten av galantamin har visats med hjälp av skattningsskalor som mäter sjukdomens tre huvudsakliga symptomkomplex 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 + förbättrad (1-4) och DAD/ADL-score oförändrad + förbättrad, se tabell:

Minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog/11 jämfört med baseline och CIBIC-plus Oförändrad+Förbättrad					
Behandling	Förändring i DAD ≥ 0 GAL-USA-1 och GAL-INT-1 (månad 6)			Förändring i ADCS/ADL Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (månad 5)	
	n	n (%) av	Jämförelse med placebo	n	Jämförelse med placebo

		behandling s-svar	Diff (95 %CI)	p- värde [†]		n (%) av behandling s-svar	Diff (95 % CI)	p- värde [†]
Klassisk ITT [#]								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
galantamin 16 mg/dag	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
galantamin 24 mg/dag	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
Traditionellt LOCF*								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
galantamin 16 mg/dag	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
galantamin 24 mg/dag	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001
# ITT: Intent To Treat								
† CMH-test avseende skillnad mot placebo.								
* LOCF: senaste observation överförd (Last Observation Carried Forward).								

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

Sammansatt responderanalys vecka 26 baserad på minst 4 poängs förbättring från baseline för ADAS-Cog/11, total ADL-poäng oförändrad + förbättrad (≥0) och ingen försämring för CIBIC-plus (1-4). Se tabell nedan:

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

Vaskulär demens eller Alzheimers sjukdom med cerebrovaskulär sjukdom

Resultatet 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, Centrala och perifera nervsystemet). I en post-hoc subgruppsanalys 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 galantaminbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen är 175 liter. 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. Nivåerna av 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.

Elimination

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Galantamins farmakokinetik i galantamin-depotkapslar är dosproportionell inom det studerade dosintervallet 8 mg till 24 mg en gång dagligen hos äldre och yngre åldersgrupper.

Egenskaper hos patienter med Alzheimers sjukdom

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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 synkope var inom samma område som hos andra patienter med samma dos.

Förekomsten av illamående har visats korrelera med högre maximala plasmakoncentrationer (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

mikrokristallin cellulosa
hypromellos
etylcellulosa
magnesiumstearat

Kapselhölje

gelatin
titandioxid (E171)
16 mg innehåller även:
röd järnoxid (E172)
24 mg innehåller även:
indigokarmin (E132)
erytrosin (E127)
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC/PE/PVDC – aluminiumblister

Förpackningsstorlekar:

7, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 112, 250, 500 hårda depotkapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjordur

Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 mg: 44398

16 mg: 44399

24 mg: 44400

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-09-27/2016-01-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-25