

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galimir, 8 mg, kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda
Galimir, 16 mg, kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda
Galimir, 24 mg, kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu 8 mg zawiera 8 mg galantaminy (w postaci bromowodoru).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu 16 mg zawiera 16 mg galantaminy (w postaci bromowodoru).

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu 24 mg zawiera 24 mg galantaminy (w postaci bromowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

8 mg: Nieprzezroczyste białe, twarde kapsułki żelatynowe w rozmiarze 2, zawierające jedną okrągłą, dwuwypukłą tabletkę 8 mg o przedłużonym uwalnianiu.

16 mg: Nieprzezroczyste, blad różowe, twarde kapsułki żelatynowe w rozmiarze 2, zawierające dwie okrągłe, dwuwypukłe tabletki 8 mg o przedłużonym uwalnianiu.

24 mg: Nieprzezroczyste pomarańczowe, twarde kapsułki żelatynowe w rozmiarze 2, zawierające trzy okrągłe, dwuwypukłe tabletki 8 mg o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Galimir jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnego do umiarkowanego otępienia typu alzheimerowskiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia

Rozpoznanie prawdopodobnego otępienia typu alzheimerowskiego należy odpowiednio potwierdzić zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa to 8 mg na dobę przez 4 tygodnie.

Dawka podtrzymująca

• Tolerancję i dawkowanie galantaminy należy regularnie oceniać, najlepiej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Później korzyści kliniczne związane ze stosowaniem galantaminy oraz tolerancję pacjenta na leczenie należy regularnie oceniać ponownie, zgodnie z obowiązującymi

wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, jak długo występują korzyści terapeutyczne, a pacjent toleruje leczenie galantaminą. Przerwanie leczenia galantaminą należy rozważyć w przypadku istnienia dowodów na brak efektu terapeutycznego lub jeśli pacjent nie toleruje leczenia.

- Początkowa dawka podtrzymująca wynosi 16 mg na dobę, a leczenie podtrzymujące należy stosować w dawce 16 mg na dobę przez co najmniej 4 tygodnie.
- Zwiększenie dawki podtrzymującej do 24 mg na dobę należy rozważyć indywidualnie po odpowiedniej analizie, obejmującej ocenę korzyści klinicznych i tolerancji.
- U poszczególnych pacjentów wykazujących nasiloną reakcję lub nietolerujących dawki 24 mg na dobę należy rozważyć zmniejszenie dawki do 16 mg na dobę.
- Po nagłym przerwaniu leczenia (np. w trakcie przygotowania do operacji) nie występuje efekt z odbicia.

Zmiana na Galamir kapsułki o przedłużonym uwalnianiu z galantaminy w tabletkach lub galantaminy w postaci roztworu doustnego

Zaleca się podawanie pacjentom takiej samej całkowitej dawki dobowej galantaminy. Pacjenci przechodzący na dawkowanie raz na dobę powinni przyjąć ostatnią dawkę galantaminy w tabletkach lub w postaci roztworu doustnego wieczorem i rozpocząć przyjmowanie Galamir kapsułek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę kolejnego dnia rano.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Stężenia galantaminy w osoczu mogą być podwyższone u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, na podstawie modelowania farmakokinetycznego, zaleca się rozpoczęcie dawkowania od 8 mg w postaci kapsułki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę co drugi dzień, najlepiej rano, przez tydzień. Następnie pacjenci powinni przyjmować 8 mg raz na dobę przez cztery tygodnie. U tych pacjentów dawka dobową nie powinna przekraczać 16 mg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha ponad 9) stosowanie galantaminy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny ponad 9 ml/min (0,15 ml/s) nie ma konieczności modyfikacji dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 9 ml/min) stosowanie galantaminy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leczenie skojarzone

U pacjentów leczonych silnymi inhibitorami CYP2D6 lub CYP3A4 można rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Galantamina nie jest w znaczącym stopniu stosowana u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Galamir kapsułki o przedłużonym uwalnianiu należy podawać raz na dobę, rano, najlepiej w trakcie posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem. Kapsułek nie należy żuć ani rozgniatać. Pacjenci, u których występują trudności w przełykaniu, powinni przyjmować galantaminę w postaci roztworu doustnego.

W trakcie leczenia należy zapewnić przyjmowanie odpowiednich ilości płynów (patrz punkt 4.8).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ponieważ brak danych dotyczących stosowania galantaminy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa i Pugh'a powyżej 9) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 9 ml/min) stosowanie galantaminy jest przeciwwskazane w tych populacjach pacjentów. Galantamina jest przeciwwskazana u pacjentów, u których jednocześnie występują istotne zaburzenia czynności nerek i wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Galimir jest wskazany u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego otępieniem typu alzheimerowskiego. Nie wykazano korzyści związanych ze stosowaniem galantaminy u pacjentów z innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzeń pamięci. W dwóch dwuletnich badaniach klinicznych dotyczących osób z tzw. łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (łagodniejszymi typami zaburzeń pamięci, które nie odpowiadają kryteriom otępienia typu alzheimerowskiego), nie wykazano korzystnego wpływu leczenia galantaminą na spowolnienie postępu zaburzeń funkcji poznawczych ani na kliniczne przejście do otępienia. Współczynnik śmiertelności w grupie przyjmującej galantaminę był znacząco większy niż w grupie przyjmującej placebo i wynosił odpowiednio 14/1026 (1,4%) pacjentów oraz 3/1022 (0,3%) pacjentów. Zgony nastąpiły z różnych przyczyn. Około połowa zgonów w grupie przyjmującej galantaminę wydawała się spowodowana różnymi przyczynami naczyniowymi (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i nagły zgon). Znaczenie tego wyniku dla leczenia pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego jest nieznane. W przypadku otępienia typu alzheimerowskiego przeprowadzono badania z kontrolą placebo trwające tylko 6 miesięcy. W badaniach tych nie odnotowano zwiększonej śmiertelności w grupach przyjmujących galantaminę.

Rozpoznanie otępienia typu alzheimerowskiego powinien postawić doświadczony lekarz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Leczenie galantaminą powinno przebiegać pod kontrolą lekarza i należy je wdrożyć wyłącznie, jeśli dostępny jest opiekun, które będzie regularnie monitorował przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

U pacjentów z chorobą Alzheimera występuje utrata masy ciała. Leczenie inhibitorami cholinesterazy, w tym galantaminą, wiązano z utratą masy ciała u tych pacjentów. W trakcie leczenia należy monitorować masę ciała pacjenta.

Galantaminę należy podawać ostrożnie w następujących przypadkach:

Zaburzenia serca

Z powodu działania farmakologicznego cholinomimetyki mogą mieć wago-toniczny wpływ na częstość akcji serca (np. rzadkoskurcz). Możliwość takiego działania może być szczególnie ważna u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodzenia lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, które w znaczącym stopniu jednocześnie zmniejszają częstość akcji serca, jak np. digoksyna i beta-adrenolityki lub u pacjentów z niewyrównanymi zaburzeniami równowagi elektrolitowej (np. hiperkaliemia, hipokaliemia). Należy zatem zachować ostrożność, podając galantaminę pacjentom z chorobami serca i naczyń krwionośnych, np. w okresie bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego, w przypadku nowo występującego migotania przedsionków, bloku serca co najmniej stopnia drugiego, niestabilnej duszniczy bolesnej lub zastoinowej niewydolności serca, szczególnie w przypadku grupy III–IV według NYHA.

W zbiorczej analizie badań z kontrolą placebo dotyczących pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych galantaminą zaobserwowano częstsze występowanie pewnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit

Pacjenci obciążeni większym ryzykiem rozwoju wrzodów żołądka, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub predysponowani do tych stanów, w tym osoby otrzymujące jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów. Stosowanie galantaminy nie jest zalecane u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego lub po operacji w obrębie żołądka i jelit.

Zaburzenia układu nerwowego

Pomimo iż uważa się, że cholinomimetyki potencjalnie powodują drgawki, aktywność drgawkowa może być także objawem choroby Alzheimera. W rzadkich przypadkach napięcie cholinergiczne może nasilić objawy choroby Parkinsona.

W zbiorczej analizie badań z kontrolą placebo dotyczących pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych galantaminą zaburzenia krążenia mózgowego obserwowano niezbyt często (patrz punkt 4.8). Należy to uwzględnić w trakcie podawania galantaminy pacjentom z zaburzeniami krążenia mózgowego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Cholinomimetyki należy ostrożnie przepisywać pacjentom z ciężką astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie albo czynnymi infekcjami płuc (np. zapaleniem płuc).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Stosowanie galantaminy nie jest zalecane u pacjentów z niedrożnością dróg moczowych lub po operacji pęcherza moczowego.

Procedury medyczne i chirurgiczne

Galantamina, jako cholinomimetyk, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcylinylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego, szczególnie w przypadkach niedoboru pseudochoolinesterazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Z powodu mechanizmu działania galantaminy nie należy podawać jednocześnie z innymi cholinomimetykami (takimi jak ambenonium, donepezyl, neostygmina, pirydostygmina, rywastygmina lub podawana układowo pilokarpina). Galantamina ma potencjał znoszenia efektu leków przeciwocholinergicznych. W przypadku nagłego przerwania stosowania takich leków przeciwocholinergicznych jak atropina, istnieje potencjalne ryzyko nasilenia działania galantaminy. Jak przewidywano w przypadku cholinomimetyków, możliwe są interakcje farmakodynamiczne z produktami medycznymi, które w znaczący sposób zmniejszają częstość akcji serca, takimi jak digoksyna, beta-adrenolityki, pewne leki blokujące kanał wapniowy i amiodaron. Należy zachować ostrożność w przypadku produktów medycznych, które mogą wywoływać zaburzenia typu *torsades de pointes*. W takich przypadkach należy rozważyć wykonanie EKG.

Galantamina, jako cholinomimetyk, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcylinylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego, szczególnie w przypadkach niedoboru pseudochoolinesterazy.

Interakcje farmakokinetyczne

Eliminacja galantaminy odbywa się na wielu szlakach metabolicznych oraz w drodze wydalania przez nerki. Prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji jest małe. Jednakże w pojedynczych przypadkach wystąpienie znaczących interakcji może być klinicznie istotne. Jednoczesne podawanie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania galantaminy, ale nie wpływa na stopień absorpcji. Zaleca się podawanie galantaminy w trakcie posiłku, aby zminimalizować niepożądane działanie cholinergiczne.

Inne produkty lecznicze wpływające na metabolizm galantaminy

Swoiste badania dotyczące interakcji z innymi lekami wykazały wzrost biodostępności galantaminy o około 40% w trakcie jednoczesnego podawania z paroksetyną (silnym inhibitorem CYP2D6) oraz o 30% i 12% w trakcie terapii skojarzonej z ketokonazolem i erytromycyną (oba leki są inhibitorami CYP3A4). Dlatego w trakcie rozpoczynania terapii silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, paroksetyną lub fluoksetyną) lub CYP3A4 (np. ketokonazolem lub rytonawirem) u pacjentów częściej mogą występować cholinergiczne reakcje niepożądane, zwłaszcza nudności i wymioty. W tych warunkach, na podstawie tolerancji, można rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej galantaminy (patrz punkt 4.2).

Memantyna, antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA) w dawce 10 mg raz na dobę przez 2 dni, a następnie 10 mg dwa razy na dobę przez 12 dni nie miała wpływu na właściwości

farmakokinetyczne galantaminy (w postaci galantaminy w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu 16 mg raz na dobę) w stanie stacjonarnym.

Wpływ galantaminy na metabolizm innych produktów leczniczych

Dawki terapeutyczne galantaminy wynoszące 24 mg na dobę nie miały wpływu na właściwości farmakokinetyczne digoksyny, chociaż mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne (patrz także interakcje farmakodynamiczne).

Dawki terapeutyczne galantaminy wynoszące 24 mg na dobę nie miały wpływu na właściwości farmakokinetyczne warfaryny i czas protrombinowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania galantaminy w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy galantamina jest wydzielana do mleka kobiecego. Brak badań dotyczących kobiet w okresie laktacji. Dlatego też kobiety przyjmujące galantaminę nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Galantamina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Do objawów należą: zawroty głowy i senność, szczególnie w ciągu pierwszych tygodni po rozpoczęciu leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej znajdują się dane dotyczące galantaminy uzyskane w siedmiu badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną placebo (N=4457), pięciu otwartych badaniach klinicznych (N=1454) i ze spontanicznych doniesień z okresu po wprowadzeniu do obrotu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem były nudności (25%) i wymioty (13%). Występowały głównie w okresie zwiększania dawki, w większości przypadków trwały mniej niż tydzień, a u większości pacjentów wystąpił jeden epizod. W takich sytuacjach może być przydatne przepisanie leków przeciwwymiotnych i zapewnienie przyjmowania odpowiednich ilości płynów.

W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną placebo profil bezpieczeństwa terapii galantaminą przyjmowaną raz na dobę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu był podobny do częstości i rodzaju działań niepożądanych obserwowanych w przypadku galantaminy w tabletkach.

Częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia		Obniżenie	Odwodnienie		

metabolizmu i odżywiania		apetytu; jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		Halucynacje; depresja	Halucynacje wzrokowe; halucynacje słuchowe		
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia; zawroty głowy; drżenie; bóle głowy; senność; letarg	Parestezje; zaburzenia smaku; nadmierna senność		
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum w uszach		
Zaburzenia serca		Bradykardia	Dodatkowe skurcze nadkomorowe; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia; bradykardia zatokowa; kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie; uderzenia gorąca		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności; wymioty	Bóle brzucha; ból w górnej części jamy brzusznej; biegunka; niestrawność; dyskomfort żołądka; dyskomfort w jamie brzusznej	Odruchy wymiotne		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierna potliwość			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	Oslabienie mięśni		
Zaburzenia		Zmęczenie;			

ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie; złe samopoczucie			
Badania diagnostyczne		Spadek masy ciała	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki			

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przewiduje się, że podmiotowe i przedmiotowe objawy przedawkowania galantaminy będą podobne do objawów przedawkowania innych leków cholinomimetycznych. Efekty te dotyczą na ogół ośrodkowego układu nerwowego, przywspółczulnego układu nerwowego i płytek nerwowomięśniowych. Poza osłabieniem mięśni lub drganiem pęczkowym mięśni mogą wystąpić niektóre lub wszystkie objawy przełomu cholinergicznego: ciężkie nudności, wymioty, skurcze żołądka i jelit, ślinienie, łzawienie, oddawanie moczu, oddawanie kału, pocenie się, bradykardia, niedociśnienie, zapaść i drgawki. Nasilające się osłabienie mięśni wraz z nadmierną wydzieliną w tchawicy i skurczem oskrzeli może doprowadzić do istotnego upośledzenia czynności dróg oddechowych.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące zaburzeń typu *torsade de pointes*, wydłużenia odcinka QT, bradykardii, tachykardii komorowej i krótkotrwałej utraty świadomości w związku z niezamierzonym przedawkowaniem galantaminy. W jednym przypadku dawka była znana: jednego dnia przyjęto osiem tabletek galantaminy po 4 mg (łącznie 32 mg).

Dwa kolejne przypadki nieplanowego przyjęcia 32 mg (nudności, wymioty i suchość w ustach; nudności, wymioty i ból podmostkowy) oraz jeden przypadek przyjęcia 40 mg (wymioty) doprowadziły do krótkotrwałych hospitalizacji w celu obserwacji i zakończyły się pełnym powrotem do zdrowia. Jeden pacjent, któremu przepisano dawkę 24 mg na dobę i u którego w wywiadzie występowały halucynacje w ciągu dwóch ostatnich lat, przez pomyłkę otrzymał dawkę 24 mg dwa razy na dobę przez 34 dni i wystąpiły u niego halucynacje wymagające hospitalizacji. Inny pacjent, któremu przepisano roztwór doustny w dawce 16 mg na dobę, przypadkowo przyjął dawkę 160 mg (40 ml) i wystąpiło u niego pocenie się, wymioty, bradykardia, a także godzinę później stan bliski omdleniu, który wymagał leczenia szpitalnego. Jego objawy zanikły w ciągu 24 godzin.

Leczenie

Podobnie jak przy innych przypadkach przedawkowania należy zastosować ogólne środki podtrzymujące. W ciężkich przypadkach można zastosować leki przeciwocholinergiczne, takie jak atropina, jako ogólne antidotum dla cholinomimetyków. Zalecana jest dawka początkowa wynosząca 0,5 do 1,0 mg IV. Kolejne dawki powinny zależeć od reakcji klinicznej.

Ponieważ strategię postępowania w przypadku przedawkowania podlegają ciągłym zmianom, zaleca się skontaktować się z ośrodkiem leczenia zatruc, aby uzyskać ostatnie zalecenia dotyczące postępowania w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki; leki przeciw ośpieniu; inhibitory esterazy cholinowej, kod ATC: N06DA04

Galantamina, alkaloid trzeciorzędowy, jest selektywnym, kompetywnym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy. Ponadto galantamina nasila działanie własne acetylocholino na receptory kwasu nikotynowego, prawdopodobnie dzięki wiązaniu się z miejscem allosterycznym receptora.

W konsekwencji u pacjentów z ośpieniem typu alzheimerowskiego można osiągnąć zwiększoną aktywność w układzie cholinergicznym związaną z poprawą funkcji poznawczej.

Badania kliniczne

Galantamina została pierwotnie opracowana w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania dwa razy na dobę. Dawki skuteczne galantaminy w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo trwających 5 do 6 miesięcy wynosiły 16, 24 i 32 mg na dobę. Określono, że spośród tych dawek dawki 16 i 24 mg na dobę mają najlepszy stosunek korzyści do ryzyka i są one zalecanymi dawkami podtrzymującymi. Skuteczność galantaminy wykazano za pomocą parametrów rezultatów, które oceniają trzy główne zespoły objawów tej choroby oraz skali ogólnej: ADAS-cog/11 (test sprawności oparty na określeniu funkcji poznawczych), DAD, ADCS-ADL-Inventory (pomiar podstawowych aktywności i instrumentalnych czynności życia codziennego), Neuropsychiatric Inventory (skala oceny zaburzeń zachowania) oraz CIBIC-plus (ogólna ocena przebiegu choroby przez niezależnego lekarza, na podstawie wywiadu z pacjentem i jego opiekunem).

Poniższa tabela przedstawia złożoną analizę pacjentów, u których stwierdzono występowanie reakcji na galantaminę w postaci poprawy w skali ADAS-cog/11 o co najmniej 4 punkty w porównaniu z wartością wyjściową oraz brak zmiany wyniku w skali CIBIC-plus lub jego poprawę (o 1-4), a także brak zmiany wyniku w skali DAD/ADL lub jego poprawę.

Poprawa w skali ADAS-cog/11 o co najmniej 4 punkty oraz brak zmiany lub poprawa w skali CIBIC-plus								
Leczenie	Zmiana w skali DAD ≥ 0 Badania GAL-USA-1 i GAL-INT-1 (miesiąc 6)				Zmiana w skali ADCS/ADL ≥ 0 Badanie GAL-USA-10 (miesiąc 5)			
	n	n (%) reagujących na leczenie	W porównaniu do placebo		n	n (%) reagujących na leczenie	W porównaniu do placebo	
			Różnica (95% CI)	Wartość p^\dagger			Różnica (95% CI)	Wartość p^\dagger
<i>Klasyczna analiza ITT[#]</i>								
Placebo	422	21 (5,0)	–	–	273	18 (6,6)	–	–
Gal 16 mg na dobę	–	–	–	–	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Gal 24 mg na dobę	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
<i>Tradycyjna analiza LOCF*</i>								
Placebo	412	23 (5,6)	–	–	261	17 (6,5)	–	–
Gal 16 mg na dobę	–	–	–	–	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg na dobę	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001
[#] ITT: Intent To Treat (według zamiaru leczenia)								

† Test CMH dla różnicy względem placebo.

* LOCF: Last Observation Carried Forward (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).

CI: Confidence Interval (przedział ufności).

Skuteczność galantaminy w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu badano podczas randomizowanego badania przeprowadzonego metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną placebo, GAL-INT-10, stosując 4-tygodniowe zwiększanie dawki, elastyczny schemat dawkowania 16 lub 24 mg na dobę, przez 6 miesięcy. Galantamina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (Gal-IR) została wykorzystana jako pozytywna grupa kontrolna. Skuteczność oceniano przy użyciu skali ADAS-cog/11 oraz CIBIC-plus jako równorzędnych, pierwszorzędowych kryteriów skuteczności, a także wyników w skali ADCS-ADL i NPI jako drugorzędowych punktów końcowych. Galantamina w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu (Gal-PR) powodowała statystycznie istotną poprawę wyniku w skali ADAS-cog/11 w porównaniu z placebo, ale nie powodowała statystycznie istotnych zmian w skali CIBIC-plus w porównaniu do placebo. W tygodniu 26 wyniki w skali ADCS-ADL były statystycznie istotnie lepsze w porównaniu do placebo.

Poniższa tabela przedstawia przeprowadzoną w 26 tygodniu złożoną analizę pacjentów, u których stwierdzono występowanie reakcji na galantaminę w postaci poprawy w skali ADAS-cog/11 o co najmniej 4 punkty w porównaniu z wartością wyjściową, brak zmiany wyniku w skali ADL lub jego poprawę (≥ 0) oraz brak pogorszenia wyniku w skali CIBIC-plus (1-4).

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	Wartość p (Gal-PR* vs placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Złożona odpowiedź: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

† Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu
* Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

Wyniki 26-tygodniowego badania przeprowadzonego metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną placebo z udziałem pacjentów z otępieniem naczyniopochodnym oraz pacjentów z chorobą Alzheimera i współistniejącymi zaburzeniami krążenia mózgowego (otępienie mieszane) wykazały utrzymywanie się wpływu galantaminy na objawy chorobowe u pacjentów z chorobą Alzheimera i współistniejącymi zaburzeniami krążenia mózgowego (patrz punkt: 4.4 Zaburzenia układu nerwowego). W trakcie analizy *post-hoc* w podgrupach nie stwierdzono statystycznie istotnego efektu w podgrupie pacjentów z samym otępieniem naczyniopochodnym.

W drugim 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo z udziałem pacjentów z prawdopodobnym otępieniem naczyniopochodnym nie wykazano korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem galantaminy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Galantamina jest związkiem zasadowym z jedną stałą jonizacji (pKa 8,2). Jest to związek o niewielkich właściwościach lipofilowych, a wskaźnik podziału (log P) między n-oktanołem a roztworem buforowym (pH 12) wynosi 1,09. Rozpuszczalność w wodzie (pH 6) wynosi 31 mg/ml. Cząsteczka galantaminy ma trzy centra chiralne. Postacią występującą w naturze jest forma S, R, S. Galantamina jest częściowo metabolizowana z udziałem różnych cytochromów, głównie CYP2D6 i CYP3A4. Wykazano, że niektóre metabolity powstające podczas rozkładu galantaminy są czynne *in vitro*, ale nie mają znaczenia *in vivo*.

Ogólna charakterystyka galantaminy

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność galantaminy jest wysoka i wynosi $88,5\% \pm 5,4\%$. Pod względem AUC_{24h} i C_{min} galantamina w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu jest równoważna biologicznie z galantaminą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu stosowanych dwa razy na dobę. Wartość C_{max} osiągana jest po upływie 4,4 godziny i jest o około 24% mniejsza niż w przypadku tabletki. Pokarm nie ma znaczącego wpływu na AUC kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. W przypadku podania kapsułki po jedzeniu wartość C_{max} wzrosła o około 12%, a T_{max} wzrosła o około 30 minut. Jednakże jest mało prawdopodobne, aby zmiany te były klinicznie istotne.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi 175 l. Stopień wiązania z białkami osocza jest niewielki i wynosi 18%.

Metabolizm

Do 75% dawki galantaminy jest wydalane w postaci metabolitów. Badania *in vitro* wykazały, że w powstawaniu O-desmetylogalantaminy uczestniczy CYP2D6, natomiast w powstawaniu N-oksydogalantaminy uczestniczy CYP3A4. Nie stwierdzono różnicy pod względem poziomów całkowitej radioaktywności wydalanej z moczem i kałem pomiędzy osobami charakteryzującymi się słabą lub znaczną aktywnością CYP2D6. W osoczu osób z małym lub znacznym metabolizmem galantamina w postaci niezmienionej oraz jej glukuronid odpowiadają za większość aktywności promieniotwórczej próbki. Po podaniu pojedynczej dawki w osoczu, zarówno u osób z małym, jak i znacznym metabolizmem, nie można wykryć postaci niesprzężonych czynnych metabolitów galantaminy (norgalantamina, O-desmetylo-galantamina, O-desmetylo-norgalantamina). Norgalantaminę można było wykryć w osoczu pacjentów po wielokrotnym podaniu galantaminy, jednakże nie odpowiadała ona więcej niż 10% stężenia galantaminy. Badania *in vitro* wskazują, że potencjał inhibicji galantaminy względem głównych form cytochromu P450 u ludzi jest bardzo mały.

Eliminacja

Stężenie galantaminy w osoczu maleje według krzywej dwuwykładniczej, przy czym końcowy okres półtrwania u zdrowych pacjentów wynosi 8-10 godzin. Typowy klirens po podaniu doustnym w populacji docelowej wynosi około 200 ml/min, przy czym według analizy populacji zmienność międzypersoniczna wynosi 30% dla tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Po siedmiu dniach od przyjęcia pojedynczej dawki doustnej 4 mg 3H -galantaminy, 90% – 97% aktywności promieniotwórczej stwierdzono w moczu, a 2,2% – 6,3% w kale. Po wlewie dożylnym i podaniu doustnym 18% – 22% dawki galantaminy było wydalane w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 24 godzin, a klirens nerkowy wynosił $68,4 \pm 22,0$ ml/min, co odpowiada 20% – 25% całkowitego klirensu osoczowego.

Liniowość lub nieliniowość

Właściwości farmakokinetyczne galantaminy w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu są proporcjonalne do dawki w badanym zakresie dawek od 8 mg do 24 mg, podawanych raz na dobę, w grupach osób starszych i młodych.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

Dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów wskazują na to, że stężenia galantaminy w osoczu u osób z chorobą Alzheimera są o 30% – 40% większe niż u zdrowych młodych osób, głównie z powodu zaawansowanego wieku i zmniejszonej czynności nerek. Na podstawie analizy farmakokinetycznej w populacji stwierdzono, że klirens u kobiet jest o 20% mniejszy niż u mężczyzn. Klirens galantaminy u osób z mało nasiloną aktywnością CYP2D6 jest o około 25% mniejszy niż u osób z nasiloną aktywnością tego cytochromu, ale w populacji nie stwierdzono istnienia dwóch grup pod tym względem. Dlatego uważa się, że aktywność metaboliczna u danego pacjenta nie ma znaczenia klinicznego w całej populacji.

Właściwości farmakokinetyczne galantaminy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa i Puga 5 do 6) były zbliżone do właściwości farmakokinetycznych u osób zdrowych. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa i Puga 7 do 9) pole pod krzywą (AUC) oraz okres półtrwania galantaminy były zwiększone o około 30% (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem osób z zaburzeniami czynności nerek stwierdzono spowolnienie szybkości wydalania galantaminy wraz z obniżeniem klirensu kreatyniny. W porównaniu do pacjentów z chorobą Alzheimera maksymalne i minimalne stężenia w osoczu nie są zwiększone u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 9 ml/min. Dlatego też nie występuje ryzyko częstszego występowania zdarzeń niepożądanych i nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczne-farmakodynamiczne

W dużym badaniu fazy III, w którym podawano galantaminę w dawkach 12 i 16 mg dwa razy na dobę, nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy średnimi stężeniami leku w osoczu a parametrami skuteczności (np. zmiany wskaźników ADAS-cog/11 oraz CIBIC-plus w 6 miesiącu leczenia).

Stężenia w osoczu u pacjentów z omdleniami znajdowały się w takim samym zakresie wartości, jak u innych pacjentów otrzymujących tę samą dawkę.

Wykazano, że występowanie nudności jest skorelowane z większym maksymalnym stężeniem w osoczu (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały niewielkie opóźnienie w rozwoju szczurów i królików, przy dawkach, które są poniżej proggu toksyczności u ciężarnych samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Etyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

8 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

16 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

24 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Erytrozyna (E 127)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister PVC/PE/PVDC/aluminium

Wielkości opakowań:

8 mg: 28, 84, 112, 300 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

16 mg: 28, 84, 112, 300 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

24 mg: 28, 84, 112, 300 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO