

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galsya SR, 8 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
Galsya SR, 16 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
Galsya SR, 24 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*8 mg*: każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 8 mg galantaminy (w postaci bromowodoru).

*16 mg*: każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 16 mg galantaminy (w postaci bromowodoru).

*24 mg*: każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda 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*: białe kapsułki o wymiarze 2 (długość kapsułki 17,6 -18,4 mm), z nadrukiem G8 na wieczku kapsułki. Kapsułka zawiera biały, owalny rdzeń w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

*16 mg*: różowe kapsułki o wymiarze 1 (długość kapsułki: 19,0 - 19,8 mm), z nadrukiem G16 na wieczku kapsułki. Kapsułka zawiera dwa białe, owalne rdzenie w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

*24 mg*: pomarańczowo różowe kapsułki o wymiarze 0 (długość kapsułki: 23,8 - 24,6 mm), z nadrukiem G24 na wieczku kapsułki. Kapsułka zawiera trzy białe, owalne rdzenie w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Galsya SR jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej do umiarkowanie ciężkiej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### **Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku**

##### Przed rozpoczęciem leczenia

Diagnoza sugerująca otępienie typu alzheimerowskiego powinna zostać potwierdzona zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (patrz punkt 4.4).

##### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 8 mg/dobę przez 4 tygodnie.

### Dawka podtrzymująca

- Należy regularnie oceniać tolerancję i dawkowanie galantaminy, najlepiej w ciągu trzech miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie korzyści kliniczne ze stosowania galantaminy oraz tolerancję leku przez pacjenta należy systematycznie oceniać zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące można utrzymywać tak długo, jak długo przynosi pacjentowi korzyści oraz jest przez niego tolerowane. Przerwanie stosowania galantaminy powinno być rozważone, kiedy nie ma dowodów na dalsze korzystne efekty terapeutyczne lub jeśli pacjent nie toleruje leczenia.
- Podtrzymująca dawka początkowa wynosi 16 mg/dobę. Dawka 16 mg/dobę powinna zostać utrzymana przez co najmniej 4 tygodnie.
- Zwiększenie dawki podtrzymującej do 24 mg/dobę powinno być rozważone indywidualnie, po przeprowadzeniu odpowiedniej oceny, w tym oceny korzyści klinicznych i tolerancji.
- U poszczególnych pacjentów niewykazujących zwiększonej odpowiedzi lub nietolerujących dawki 24 mg/dobę należy rozważyć zmniejszenie dawki do 16 mg/dobę.

### Przerwanie leczenia

Po nagłym przerwaniu leczenia (np. podczas przygotowania do zabiegu chirurgicznego) nie występuje efekt z odbicia.

### Zmiana leczenia z galantaminy w postaci tabletek na produkt leczniczy Galsya SR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

Zaleca się podawanie pacjentom takiej samej całkowitej dawki dobowej galantaminy. Pacjenci zmieniający schemat leczenia na przyjmowanie galantaminy raz na dobę powinni wieczorem przyjąć ostatnią dawkę galantaminy w postaci tabletek i następnego dnia rano rozpocząć przyjmowanie raz na dobę galantaminy w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek stężenie galantaminy w osoczu może wzrosnąć (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\geq 9$  ml/min nie ma konieczności zmiany dawki. Stosowanie galantaminy jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 9 ml/min (patrz punkt 4.3).

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby stężenie galantaminy w osoczu może wzrosnąć (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali wg Child-Pugh), opierając się na modelu farmakokinetycznym, zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 8 mg, w postaci kapsułki o przedłużonym uwalnianiu podawanej co drugi dzień, najlepiej rano, przez tydzień. Następnie pacjenci powinni otrzymywać 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 (powyżej 9 punktów w skali wg Child-Pugh) stosowanie galantaminy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki.

### Leczenie skojarzone

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

### Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania galantaminy u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Galsya SR powinien być podawany raz na dobę rano, najlepiej z posiłkiem. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem. Kapsułek nie wolno żuć ani rozgryzać. Pacjenci z problemami z przełykaniem: kapsułkę można opróżnić i połączyć rdzeń (rdzenie) w postaci tabletki, popijając płynem. Zawartości kapsułki (rdzeń w postaci tabletki) nie wolno żuć ani rozgryzać.

Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta (patrz punkt 4.8).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Podawanie galantaminy jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (powyżej 9 punktów w skali wg Child-Pugh) i u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 9 ml/min ze względu na brak dostępnych danych dotyczących stosowania galantaminy w tych grupach pacjentów. Galantamina jest przeciwwskazana u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby oraz nerek.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Rodzaje otępienia

Produkt leczniczy Galsya SR jest wskazany u pacjentów z łagodną do umiarkowanie ciężkiej postaci otępienia typu alzheimerowskiego. Nie wykazano korzyści ze stosowania galantaminy u pacjentów z otępieniem innego typu lub z innymi rodzajami zaburzeń pamięci. Podczas dwóch badań klinicznych trwających przez dwa lata u pacjentów z tzw. łagodnymi zaburzeniami kognitywnymi (łagodniejsze typy zaburzeń pamięci, niespełniające kryteriów otępienia typu alzheimerowskiego) stosowanie galantaminy nie dało żadnych korzyści w odniesieniu do spowolnienia postępu zaburzeń kognitywnych oraz redukcji klinicznej konwersji do otępienia. Wskaźnik śmiertelności w grupie otrzymującej galantaminę był znacząco wyższy niż w grupie z placebo: 14/1026 (1,4%) pacjentów stosujących galantaminę oraz 3/1022 (0,3%) w grupie otrzymującej placebo. Zgony spowodowane były różnymi przyczynami. Około połowa przypadków zgonów wśród pacjentów stosujących galantaminę wywołana była różnymi przyczynami naczyniowymi (zawał mięśnia sercowego, udar oraz nagły zgon). Znaczenie tych obserwacji dla terapii pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego jest nieznane.

Nie obserwowano zwiększonej śmiertelności u pacjentów przyjmujących galantaminę podczas długoterminowych, randomizowanych badań kontrolowanych placebo z udziałem 2045 pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą Alzheimera. Współczynnik śmiertelności w grupie placebo był znacząco większy niż w grupie pacjentów przyjmujących galantaminę. Wystąpiło 56 przypadków zgonów na 1021 pacjentów (5,5%) z grupy placebo oraz 33 przypadki zgonów na 1024 pacjentów (3,2%) z grupy przyjmujących galantaminę (współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności: 0,58 [0,37 - 0,89]; p = 0,011).

Rozpoznanie otępienia typu alzheimerowskiego powinno zostać dokonane przez doświadczonego lekarza, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Leczenie galantaminą powinno być prowadzone pod kontrolą lekarza. Leczenie galantaminą można rozpocząć tylko, jeśli pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie produktu leczniczego.

#### Ciężkie reakcje skórne

U pacjentów przyjmujących galantaminę zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona i ostra ogólniona osutka skórna - AGEP) (patrz punkt 4.8). Zaleca się informowanie pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i o konieczności odstawienia produktu leczniczego Galsya SR w przypadku pojawienia się wysypki skórnej.

### Kontrola masy ciała

Pacjenci z chorobą Alzheimera tracą na wadze. Leczenie inhibitorami cholinesterazy, w tym galantaminą, wiązało się z utratą masy ciała u tych pacjentów. Podczas terapii należy kontrolować masę ciała pacjenta.

### Zaburzenia, które wymagają ostrożności

Podobnie jak w przypadku innych cholinomimetyków należy zachować ostrożność, stosując galantaminę u pacjentów z wymienionymi poniżej zaburzeniami:

#### Zaburzenia serca

Ze względu na działanie farmakologiczne cholinomimetyki mogą wykazywać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca, w tym bradykardię i wszystkie stopnie bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.8). Możliwość takiego działania bywa szczególnie istotna dla pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi zaburzeniami przewodzenia nadkomorowego, a także u pacjentów przyjmujących leki, które znacząco zmniejszają częstość akcji serca, takie jak digoksyna i beta-adrenolityki, lub u pacjentów z niewyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi (np. hiperkaliemia, hipokaliemia).

Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania galantaminy u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, np. w okresie bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego, w świeżym migotaniu przedsionków, bloku serca drugiego lub większego stopnia, z niestabilną dławicą piersiową lub zastoinową niewydolnością serca, w szczególności w grupie III-IV według klasyfikacji NYHA. Donoszono o wydłużeniu odstępu QTc u pacjentów stosujących lecznicze dawki galantaminy i o wystąpieniu *torsade de pointes* w związku z przedawkowaniem (patrz punkt 4.9). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania galantaminy u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, u pacjentów leczonych lekami wpływającymi na odstęp QTc lub u pacjentów z istotną wcześniejszą chorobą serca lub zaburzeniami elektrolitowymi.

Analiza zbiorcza kontrolowanych placebo badań u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych galantaminą ujawniła zwiększenie częstości niektórych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wrzodów trawiennych, np. pacjenci z chorobą wrzodową w wywiadzie lub predysponowani do takich zaburzeń, w tym pacjenci przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być kontrolowani pod kątem ewentualnych objawów. Stosowanie galantaminy nie jest zalecane u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego lub w okresie rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym w obrębie przewodu pokarmowego.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Zgłaszano występowanie drgawek związanych ze stosowaniem galantaminy (patrz punkt 4.8). Napad padaczkowy może być również objawem samej choroby Alzheimera. W rzadkich przypadkach zwiększenie napięcia cholinergicznego może nasilać objawy choroby Parkinsona.

Analiza zbiorcza kontrolowanych placebo badań u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych galantaminą ujawniła niezbyt częste występowanie incydentów mózgowo-naczyniowych (patrz punkt 4.8). Należy brać to pod uwagę podczas stosowania galantaminy u pacjentów z chorobą naczyniową mózgu.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Cholinomimetyki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie lub też z czynnymi zakażeniami płuc (np. zapalenie płuc).

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie zaleca się stosowania galantaminy u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu ani u pacjentów po zabiegu chirurgicznym pęcherza moczowego.

#### Procedury chirurgiczne i medyczne

Jako cholinomimetyk, galantamina może podczas znieczulenia nasilać zwiotczenie mięśni szkieletowych o typie działania sukcyntylocholiny, szczególnie w razie niedoboru pseudocholinesterazy.

#### *Sód*

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakodynamiczne

Ze względu na mechanizm działania nie należy stosować galantaminy jednocześnie z innymi lekami cholinomimetycznymi (takimi jak ambenonium, donepezyl, neostygmina, pirydostygmina, rywastygmina lub podawana ogólnoustrojowo pilokarpina). Galantamina działa antagonistycznie wobec stosowanych jednocześnie leków przeciwcholinergicznym. Jeśli stosowanie leku przeciwcholinergicznego, np. atropiny, zostanie gwałtownie przerwane, istnieje ryzyko nasilenia działania galantaminy. Tak jak można spodziewać się podczas podawania leków cholinomimetycznych, możliwa jest interakcja farmakodynamiczna z produktami leczniczymi, które w znacznym stopniu zmniejszają częstość akcji serca (np. digoksyna, leki beta-adrenolityczne, niektóre leki blokujące kanały wapniowe i amiodaron). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych mogących spowodować *torsades de pointes*. U takich pacjentów należy rozważyć wykonanie EKG.

Galantamina, jako lek cholinomimetyczny może nasilać zwiotczenie mięśni szkieletowych o typie działania sukcyntylocholiny podczas znieczulenia ogólnego, szczególnie w razie niedoboru pseudocholinesterazy.

#### Interakcje farmakokinetyczne

W eliminacji galantaminy uczestniczy wiele szlaków metabolicznych oraz wydalanie nerkowe. Możliwość istotnych klinicznie interakcji jest mała. Jednakże w indywidualnych przypadkach występowanie istotnych interakcji może mieć znaczenie kliniczne.

Jednoczesne przyjmowanie galantaminy z pokarmem zmniejsza szybkość jej wchłaniania, ale nie ma wpływu na zakres wchłaniania. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Galsya SR z pokarmem w celu zmniejszenia działań niepożądanych typu cholinergicznego.

#### *Inne produkty lecznicze wpływające na metabolizm galantaminy*

Badania nad interakcjami z innymi lekami wykazały zwiększenie biodostępności galantaminy o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania z paroksetyną (silny inhibitor CYP2D6) oraz o 30% i 12% w przypadku jednoczesnego podawania z ketokonazolem i erytromycyną (obydwa leki są inhibitorami CYP3A4). Dlatego też, podczas rozpoczynania leczenia silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyna, paroksetyna i fluoksetyna) albo CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir) u pacjentów mogą występować ze zwiększoną częstością działania niepożądane typu cholinergicznego, przeważnie nudności i wymioty. W takich sytuacjach, w zależności od tolerancji, można rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej galantaminy (patrz punkt 4.2).

Memantyna, antagonist receptoru N-metylo-D-asparginianu (NMDA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę przez 2 dni, a następnie 10 mg dwa razy na dobę przez 12 dni, nie wpływała na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym galantaminy w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu podawanej w dawce 16 mg raz na dobę.

#### *Wpływ galantaminy na metabolizm innych produktów leczniczych*

Dawki terapeutyczne galantaminy (24 mg/dobę) nie mają wpływu na farmakokinetykę digoksyny, chociaż mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne (patrz również: Interakcje farmakodynamiczne).

Dawki terapeutyczne galantaminy wynoszące 24 mg/dobę nie miały wpływu na kinetykę ani na czas protrombinowy warfaryny.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy galantamina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, nie prowadzono również badań u kobiet w okresie laktacji. Dlatego pacjentki przyjmujące galantaminę nie powinny karmić piersią.

##### Płodność

Nie badano wpływu galantaminy na płodność u ludzi.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Galantamina wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Objawy obejmują zawroty głowy i senność, szczególnie podczas pierwszych tygodni po rozpoczęciu leczenia.

#### 4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej znajdują się dane dotyczące galantaminy uzyskane w ośmiu badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną placebo (N=6502), pięciu otwartych badaniach klinicznych (N=1454) i ze spontanicznych doniesień z okresu po wprowadzeniu do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały nudności (21%) i wymioty (11%), które występowały głównie w okresie zwiększania dawki, w większości przypadków trwały krócej niż tydzień, a u większości pacjentów wystąpił tylko jeden epizod. Pomocne jest zastosowanie leku przeciwwymiotnego i zapewnienie przyjęcia odpowiedniej ilości płynów.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym profil bezpieczeństwa galantaminy w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę był podobny w zakresie częstości i charakteru do profilu tabletek.

Częstość występowania działań niepożądanych:

- 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  $< 1/1\ 000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

| Klasyfikacja układów i narządów     | Częstość działań niepożądanych |                    |                                |        |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------|
|                                     | Bardzo często                  | Często             | Niezbyt często                 | Rzadko |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |                                |                    | Nadwrażliwość                  |        |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |                                | Zmniejszony apetyt | Odwodnienie                    |        |
| Zaburzenia psychiczne               |                                | Omamy, depresja    | Omamy wzrokowe, omamy słuchowe |        |
| Zaburzenia układu                   |                                | Omdlenie,          | Parestezje, zaburzenia         |        |

|   |                   |  |  |   |
|---|-------------------|--|--|---|
| <b>nerwowego</b>  |                   | zawroty głowy, drżenie, bóle głowy, senność, letarg                                | smaku, nadmierna potrzeba snu, napady padaczkowe*  |   |
| <b>Zaburzenia oka</b>   |                   |  | Nieostre widzenie  |   |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                 |                   |  | Szumy uszne  |   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |                   | Bradykardia  | Skurcze dodatkowe pochodzenia nadkomorowego, przedsionkowo-komorowy blok pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, kołatanie serca | Blok przedsionkowo-komorowy całkowity   |
| <b>Zaburzenia naczyń</b>  |                   | Nadciśnienie tętnicze  | Niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie zwł. twarzy  |   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                 | Wymioty, nudności | Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, biegunka, dyspepsja, dyskomfort w jamie brzusznej | Odruchy wymiotne bez wymiotów  |   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                       |                   |  |  | Zapalenie wątroby   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                       |                   |  | Nadmierne pocenie się  | Zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka polekowa (AGEP), rumień wielopostaciowy |
| <b>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</b> |                   | Kurcze mięśni  | Oslabienie mięśni  |   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                |                   | Zmęczenie, astenia, złe samopoczucie   |  |   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                      |                   | Zmniejszenie masy ciała  | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych   |   |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>                  |                   | Upadki, zranienia  |  |   |

\*związane z grupą leków działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leków przeciw otępieniu - inhibitory acetylocholinoesterazy, obejmują: drgawki/napady padaczkowe (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: +48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

##### Objawy

Można przypuszczać, że objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania galantaminy będą podobne, jak w przypadku przedawkowania innych cholinomimetyków. Objawy te zazwyczaj dotyczą ośrodkowego układu nerwowego, przywspółczulnego układu nerwowego i połączenia nerwowo-mięśniowego. Oprócz osłabienia mięśni lub drżenia pęczkowego (fascykulacji) mogą wystąpić niektóre lub wszystkie wymienione poniżej objawy przełomu cholinergicznego: ciężkie nudności, wymioty, skurcze żołądka i jelit, nadmierne wydzielanie śliny, łzawienie, bezwiedne oddawanie moczu, bezwiedne oddawanie stolca, nadmierne pocenie się, bradykardia, niedociśnienie, zapaść i drgawki. Nasilenie osłabienia mięśni, współistniejące z nadmiernym wydzielaniem śluzu w tchawicy i skurczem oskrzeli, może prowadzić do zagrażającego życiu zaburzenia czynności dróg oddechowych.

Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano występowanie *torsade de pointes*, wydłużenia odstępu QT, bradykardii, tachykardii komorowej i krótkotrwałej utraty przytomności, związanych z nieumyślnym przedawkowaniem galantaminy. W jednym przypadku, kiedy dawka była znana, zażyto osiem tabletek po 4 mg (łącznie 32 mg) w ciągu jednego dnia.

W dwóch innych przypadkach przypadkowego zażycia 32 mg galantaminy (nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej; nudności, wymioty i ból zamostkowy w klatce piersiowej) oraz w jednym przypadku przyjęcia 40 mg (wymioty) pacjenci byli przez krótki czas hospitalizowani w celu obserwacji, do całkowitego wyzdrowienia. Jeden pacjent, któremu zlecono dawkę 24 mg/dobę oraz u którego w wywiadzie występowały omamy w ciągu ubiegłych dwóch lat, omyłkowo zażywał lek 24 mg dwa razy na dobę przez 34 dni; u tego pacjenta konieczna była hospitalizacja ze względu na pojawiające się omamy. U innego pacjenta, któremu zalecono dawkę 16 mg/dobę w postaci roztworu doustnego i który omyłkowo zażył 160 mg (40 ml), wystąpiło nadmierne pocenie się, wymioty, bradykardia, a w godzinę później stan bliski omdlenia, wymagający leczenia szpitalnego. Objawy u tego pacjenta ustąpiły w ciągu 24 godzin.

##### Leczenie

Podobnie jak w przypadku każdego przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające. W ciężkich przypadkach - jako ogólne antidotum przeciw lekom cholinomimetycznym - można zastosować leki przeciwcholinergiczne, takie jak atropina. Zaleca się podanie dawki początkowej od 0,5 do 1,0 mg dożylnie. Kolejne dawki należy dostosować odpowiednio do obserwowanej reakcji klinicznej.

Ze względu na częste zmiany zasad leczenia przedawkowania zaleca się kontakt z ośrodkiem leczenia zatruc po to, by zapoznać się z najnowszymi wskazówkami dotyczącymi leczenia przedawkowania leku.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DA04.

##### Mechanizm działania



Galantamina jest trzyczłonowym alkaloidem, selektywnym, kompetytywnym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy. Ponadto, galantamina nasila wewnętrzne działanie acetylocholino na receptory nikotynowe, prawdopodobnie poprzez łączenie się z miejscem allosterycznym receptora. W następstwie tego u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego można uzyskać zwiększoną aktywność układu cholinergicznego i poprawę funkcji poznawczych.

#### Badania kliniczne

Galantamina została początkowo opracowana w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, przeznaczonych do stosowania dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w których okres obserwacji trwał od 5 do 6 miesięcy, wykazano, że galantamina była skuteczna w dawkach 16, 24 i 32 mg na dobę. Spośród tych dawek, dawki 16 i 24 mg na dobę wykazywały najlepszy wskaźnik stosunku korzyści z leczenia do ryzyka i ustalono, że takie dawki należy uznać za zalecane dawki podtrzymujące. Skuteczność działania galantaminy określono z zastosowaniem kryteriów, które pozwalają na ocenę trzech głównych zespołów objawów choroby Alzheimera oraz z użyciem ogólnych skali: ADAS-Cog/11 (test sprawności oparty na określeniu funkcji poznawczych), DAD, ADCS-ADL-Inventory (pomiar podstawowych aktywności i instrumentalnych czynności życia codziennego), Inwentarz Neuropsychiatryczny (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.**

| Leczenie  | Poprawa w skali ADAS-cog/11 o co najmniej 4 punkty oraz brak zmiany lub poprawa w skali CIBIC-plus |                                     |                            |                  |  |                                     |                         |       |
|---|--|-------------------------------------|----------------------------|------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|-------|
|   | Brak zmiany lub poprawa w skali DAD<br>Badania GAL-USA-1 i GAL-INT-1<br>(miesiąc 6.)               |                                     |                            |                  | Brak zmiany lub poprawa w skali<br>ADCS/ADL<br>Badanie GAL-USA-10 (miesiąc 5.) |                                     |                         |       |
|   | n  | n (%)<br>reagujących<br>na leczenie | W porównaniu do<br>placebo |                  | n  | n (%)<br>reagujących<br>na leczenie | W porównaniu do placebo |       |
| Diff<br>(95% CI)  |  |                                     | wartość p <sup>+</sup>     | Diff<br>(95% CI) |  |                                     | wartość p <sup>+</sup>  |       |
| <i>Klasyczna metoda ITT*</i>  |  |                                     |                            |                  |  |                                     |                         |       |
| Placebo   | 422  | 21 (5,0)                            | -                          | -                | 273  | 18 (6,6)                            | -                       | -     |
| Gal 16<br>mg/dobę   | -  | -                                   | -                          | -                | 266  | 39 (14,7)                           | 8,1 (3,13)              | 0,003 |
| Gal 24<br>mg/dobę   | 424  | 60 (14,2)                           | 9,2<br>(5,13)              | <0,001           | 262  | 40 (15,3)                           | 8,7 (3,14)              | 0,002 |
| <i>Tradycyjna metoda LOCF#</i>  |  |                                     |                            |                  |  |                                     |                         |       |
| Placebo   | 412  | 23 (5,6)                            | -                          | -                | 261  | 17 (6,5)                            | -                       | -     |
| Gal 16<br>mg/dobę   | -  | -                                   | -                          | -                | 253  | 36 (14,2)                           | 7,7 (2,13)              | 0,005 |
| Gal 24<br>mg/dobę   | 399  | 58 (14,5)                           | 8,9<br>(5,13)              | <0,001           | 253  | 40 (15,8)                           | 9,3 (4,15)              | 0,001 |
| * ITT: Zamiar leczenia<br>+ test CMH dla różnicy względem placebo<br># Metoda LOCF, w której ostatnią odbytą wizytę traktuje się jako końcową |  |                                     |                            |                  |  |                                     |                         |       |

Skuteczność galantaminy w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu badano podczas randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo badania GAL-INT-10, stosując 4-tygodniowe zwiększanie dawki, elastyczny schemat dawkowania 16 lub 24 mg/dobę, przez okres 6 miesięcy. Galantamina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (Gal-IR) wykorzystana była jako dodatnia kontrola. Skuteczność oceniano przy użyciu skali ADAS-Cog/11 oraz CIBIC-plus jako równorzędnych, pierwszorzędnymi kryteriami 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 znaczącą 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 26. tygodniu wyniki w skali ADCS-ADL były w sposób statystycznie znacząco 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<br>(n=245) | GAL-IR <sup>#</sup><br>(n=225) | GAL-PR*<br>(n=238) | wartość p<br>(GAL-PR* vs. placebo) |
|---|--------------------|--------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Złożona odpowiedź: n (%)                | 20 (8,2)           | 43 (19,1)                      | 38 (16,0)          | 0,008                              |
| # tabletki o natychmiastowym uwalnianiu |                    |                                |                    |                                    |
| * tabletki o przedłużonym uwalnianiu    |                    |                                |                    |                                    |

Otępienie naczyniopochodne lub choroba Alzheimera ze współistniejącą chorobą naczyniową mózgu  
Wyniki trwającego 26 tygodni, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo badania z udziałem pacjentów z otępieniem naczyniopochodnym oraz pacjentów z chorobą Alzheimera i współistniejącą chorobą naczyniową mózgu (mieszane otępienie) wykazały utrzymywanie się wpływu galantaminy na objawy chorobowe u pacjentów z chorobą Alzheimera i współistniejącą chorobą naczyniową mózgu (patrz punkt 4.4). Podczas analizy *post-hoc* w podgrupach nie stwierdzono statystycznie znaczącego efektu w podgrupie pacjentów z samym otępieniem naczyniopochodnym.

W drugim, trwającym 26 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z prawdopodobnym otępieniem naczyniopochodnym nie wykazano korzyści klinicznych ze stosowania galantaminy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Galantamina jest związkiem zasadowym z jedną stałą jonizacji ( $pK_a = 8,2$ ). Jest to związek nieznacznie lipofilowy, a wskaźnik podziału ( $\log P$ ) pomiędzy n-oktanołem a roztworem zbuforowanym ( $pH 12$ ) wynosi 1,09. Rozpuszczalność w wodzie ( $pH 6$ ) wynosi 31 mg/ml. Galantamina ma trzy centra chiralne. Postacią naturalnie występującą jest forma S, R, S. Galantamina jest częściowo metabolizowana z udziałem różnych cytochromów, głównie CYP2D6 oraz CYP3A4. Niektóre metabolity powstające podczas rozkładu galantaminy są, jak wykazano, czynne *in vitro*, ale nie mają znaczenia *in vivo*.

### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność galantaminy jest duża i wynosi  $88,5\% \pm 5,4\%$ . Galantamina w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu jest równoważna biologicznie z galantaminą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu stosowanych dwa razy na dobę, w odniesieniu do  $AUC_{24h}$  i  $C_{min}$ .  $C_{max}$  jest osiągane po upływie 4,4 godziny i jest około 24% mniejsze niż w przypadku tabletek. Pokarm nie ma znaczącego wpływu na  $AUC$  kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.  $C_{max}$  wzrasta o około 12%, a  $T_{max}$  wydłuża się o około 30 minut po przyjęciu kapsułki razem z pokarmem. Jednak jest mało prawdopodobne, by zmiany te miały znaczenie kliniczne.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi 175 l. Galantamina w małym stopniu (18%) wiąże się z białkami osocza.

### 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-

oksydgalantaminy bierze udział CYP3A4. Nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka całkowitej radioaktywności wydalanej z moczem i ze stolcem pomiędzy osobami charakteryzującymi się słabą lub znaczną aktywnością CYP2D6. W osoczu osób z wolnym lub szybkim metabolizmem galantamina w postaci niezmienionej oraz jej glukuronid odpowiadają większej części aktywności promieniotwórczej. Po podaniu pojedynczej dawki, zarówno u osób z wolnym, jak i szybkim metabolizmem, nie można wykryć postaci niesprężonych czynnych metabolitów galantaminy (norgalantamina, O-desmetylo-galantamina, O-desmetylo-norgalantamina). Norgalantaminę można było wykryć w osoczu pacjentów po wielokrotnym podaniu galantaminy, nie stanowiła ona jednak więcej niż 10% stężenia galantaminy. Badania *in vitro* wskazują, że siła hamującego działania galantaminy na główne postacie cytochromu P450 u ludzi jest bardzo mała.

#### Eliminacja

Stężenie galantaminy w osoczu zmniejsza się według krzywej dwuwykładniczej. Końcowy okres półtrwania wynosi około 8-10 godzin u osób zdrowych. Typowy klirens po podaniu doustnym w populacji docelowej wynosi około 200 ml/min. Analiza populacji wykazała, że zmienność międzypersoniczna wynosi 30% dla tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Po siedmiu dniach od przyjęcia pojedynczej dawki doustnej 4 mg <sup>3</sup>H-galantaminy, 90 - 97% aktywności promieniotwórczej stwierdzono w moczu, a 2,2 - 6,3% w stolcu. Po wlewie dożylnym i podaniu doustnym 18 - 22% dawki było wydalane w postaci niezmienionej galantaminy w moczu w ciągu 24 godzin, a klirens nerkowy wynosił 68,4 ± 22,0 ml/min, co stanowi 20 - 25% całkowitego klirensu osoczowego.

#### Liniowość dawkowania

Farmakokinetyka galantaminy w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu jest proporcjonalna do dawki w obrębie badanego zakresu dawek 8 mg do 24 mg, podawanych raz na dobę, w grupach pacjentów młodych oraz w podeszłym wieku.

#### **Charakterystyka u pacjentów z chorobą Alzheimera**

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 populacji stwierdzono, że klirens u kobiet jest o 20% mniejszy niż u mężczyzn. Klirens galantaminy u osób z mało nasiloną aktywnością CYP 2D6 jest o około 25% mniejszy niż u osób z nasiloną aktywnością tego izoenzymu, ale w populacji nie stwierdzono istnienia dwóch grup pod tym względem. Uważa się, że aktywność metaboliczna u danego pacjenta nie ma znaczenia klinicznego w całej populacji.

#### **Specjalne grupy pacjentów**

##### Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem osób z zaburzeniami czynności nerek stwierdzono zmniejszenie się szybkości wydalania galantaminy ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny. W porównaniu do pacjentów z chorobą Alzheimera stężenia maksymalne oraz stężenia minimalne nie są zwiększone u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥9 ml/min. Dlatego też nie występuje ryzyko częstszego występowania działań niepożądanych i nie ma konieczności dostosowania dawki leku (patrz punkt 4.2).

##### Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka galantaminy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 do 6 punktów w skali wg Child-Pugh) była zbliżona do farmakokinetyki u osób zdrowych. U pacjentów ze średnio nasilonymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali wg Child-Pugh) pole pod krzywą (AUC) oraz okres półtrwania galantaminy były zwiększone o około 30% (patrz punkt 4.2).

#### **Związki pomiędzy farmakokinetyką i farmakodynamiką**

W dużym badaniu III fazy, w którym podawano galantaminę w dawkach 12 i 16 mg dwa razy na dobę, nie stwierdzono widocznej korelacji pomiędzy średnimi stężeniami leku w osoczu a parametrami skuteczności (tj. zmiana wskaźników ADAS-Cog11 oraz CIBIC-plus w 6. miesiącu

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

Występowanie nudności koreluje z wyższym maksymalnym stężeniem leku w osoczu (patrz punkt 4.5).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wskazują na występowanie szczególnego zagrożenia dla ludzi. Wynika to z tradycyjnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, badań nad toksycznym działaniem wielokrotnie powtarzanych dawek oraz badań nad potencjałem działania genotoksycznego i rakotwórczego.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały niewielkie opóźnienie w rozwoju szczurów i królików dla dawek, które są poniżej progu toksyczności u ciężarnych samic.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń kapsułki o przedłużonym uwalnianiu:

Sodu laurylosiarczan  
Amonowego metakrylanu kopolimer (typ B)  
Hypromeloza  
Karbomery  
Hydroksypropyloceluloza  
Magnezu stearynian  
Talk

#### Otoczka kapsułki o mocy 8 mg:

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Czarny tusz:  
Szelak  
Glikol propylenowy  
Amonowy wodorotlenek stężony  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Potasu wodorotlenek

#### Otoczka kapsułki o mocy 16 mg i 24 mg:

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Czarny tusz:  
Szelak  
Glikol propylenowy  
Amonowy wodorotlenek stężony  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Potasu wodorotlenek

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium  
2 lata

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium  
3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium), w tekturowym pudełku.

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

8 mg: pozwolenie nr 18515  
16 mg: pozwolenie nr 18516  
24 mg: pozwolenie nr 18517

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.07.2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.03.2016 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.04.2021 r.