

1. LEGEMIDLETS NAVN

Galantamin Krka 8 mg depotkapsler, harde
Galantamin Krka 16 mg depotkapsler, harde
Galantamin Krka 24 mg depotkapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

8 mg: Hver depotkapsel, hard inneholder 8 mg galantamin (som hydrobromid).
16 mg: Hver depotkapsel, hard inneholder 16 mg galantamin (som hydrobromid).
24 mg: Hver depotkapsel, hard inneholder 24 mg galantamin (som hydrobromid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard

8 mg: Hvite kapsler størrelse 2 (kapsellengde: 17,6 – 18,4 mm) med G8 trykt på kapseltoppen. Kapselinnholdet er en hvit, oval, depottablettkjerne.
16 mg: Rosa kapsler størrelse 1 (kapsellengde: 19,0 – 19,8 mm) med G16 trykt på kapseltoppen. Kapselinnholdet er to hvite, ovale, depottablettkjerne.
24 mg: Orange rosa kapsler størrelse 0 el (kapsellengde: 23,8 – 24,6 mm) med G24 trykt på kapseltoppen. Kapselinnholdet er tre hvite, ovale, depottablettkjerne.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Galantamin Krka er indisert ved symptomatisk behandling av mild til moderat Alzheimers demens.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne/eldre

Før behandlingsstart

Diagnosen sannsynlig Alzheimers demens bør være tilstrekkelig bekreftet i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer (se pkt. 4.4).

Startdose

Anbefalt startdose er 8 mg/døgn i 4 uker.

Vedlikeholdsdose

- Toleranse og dosering av galantamin bør vurderes regelmessig, helst innen tre måneder fra behandlingsstart. Deretter bør klinisk nytte av galantamin og pasientens toleranse vurderes regelmessig i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer. Vedlikeholdsbehandling kan fortsettes så lenge den terapeutiske fordelen opprettholdes og pasienten tolererer behandling med galantamin. Seponering av galantamin bør vurderes ved holdepunkter for at terapeutisk effekt ikke lenger foreligger eller pasienten ikke tolererer behandlingen.
- Innledende vedlikeholdsdose er 16 mg/døgn, og pasienten bør holdes på 16 mg/døgn i minst

4 uker.

- Økning til en vedlikeholdsdose på 24 mg/døgn bør vurderes på individuell basis etter grundig evaluering, inkludert vurdering av klinisk nytte og toleranse.
- Hos enkelte pasienter som ikke får økt respons eller tåler 24 mg/døgn, bør dosereduksjon til 16 mg/døgn vurderes.

Seponering av behandling

Det er ingen "rebound" effekt etter brå seponering av behandling (f.eks. ved forberedelse til kirurgi).

Bytte til Galantamin Krka depotkapsler fra galantamintabletter

Det anbefales å gi samme totale døgndose av galantamin til pasientene. Pasienter som bytter til dosering én gang daglig bør ta siste dose med galantamintabletter om kvelden og starte med Galantamin Krka depotkapsler én gang daglig påfølgende morgen.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmakonsentrasjonen av galantamin kan være økt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min.

Galantamin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 9 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Plasmakonsentrasjonen av galantamin kan være økt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Basert på farmakokinetikkmodeller anbefales det å starte dosering med 8 mg depotkapsel én gang annenhver dag, helst om morgenen, i en uke hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 7 -9). Deretter bør pasienten fortsette med 8 mg én gang daglig i fire uker. Hos disse pasientene bør døgndosen ikke overskride 16 mg.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad over 9) er bruk av galantamin kontraindisert (se pkt. 4.3). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Samtidig behandling

Hos pasienter som behandles med potente CYP2D6- eller CYP3A4-hemmere kan dosereduksjon vurderes (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke galantamin i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Galantamin Krka depotkapsler skal administreres peroralt én gang daglig om morgenen, helst sammen med mat. Kapslene skal svelges hele med væske. Kapslene må ikke tygges eller knuses.

Pasienter med svelgevansker: Kapslene kan tømmes og tablettkjernen(e) svelges hele med væske.

Kapselinnholdet (tablettkjerner) må ikke tygges eller knuses.

Sørg for tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen (se pkt. 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

Siden det ikke foreligger data på bruk av galantamin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

(Child-Pugh grad over 9) og hos pasienter med kreatininclearance under 9 ml/min er galantamin kontraindisert hos disse populasjonene. Galantamin er kontraindisert hos pasienter med både signifikant nyre- og leverdysfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Typer av demens

Galantamin Krka er indisert hos pasienter med mild til moderat Alzheimers demens. Nytt av galantamin hos pasienter med andre demenstyper eller andre typer hukommelsestap er ikke påvist. I to kliniske studier av to års varighet hos individer med såkalt lett kognitiv svikt (lette typer av hukommelsestap som ikke oppfyller kriteriene for Alzheimers demens) kunne det ikke påvises nytte av galantaminbehandling med hensyn til å bremse kognitivt forfall eller redusere klinisk demensutvikling. Dødeligheten i galantamingruppen var signifikant høyere enn i placebogruppen, 14/1026 (1,4 %) pasienter på galantamin og 3/1022 (0,3 %) pasienter på placebo. Dødsfallene hadde ulike årsaker. Omtrent halvparten av galantamindødsfallene hadde ulike vaskulære årsaker (hjerteinfarkt, slag og plutselig død). Funnets relevans for behandling av pasienter med Alzheimers demens er ukjent.

I en randomisert, placebokontrollert langtidsstudie med 2045 pasienter med lett til moderat Alzheimers sykdom ble det ikke sett økt mortalitet i galantamingruppen. Mortaliteten var signifikant høyere i placebogruppen enn i galantamingruppen. Det var 56/1021 (5,5 %) dødsfall blant pasienter som fikk placebo og 33/1024 (3,2 %) dødsfall blant pasienter som fikk galantamin (hazard ratio og 95 % konfidensintervall 0,58 [0,37 – 0,89], p=0,011).

Diagnosen Alzheimers demens bør stilles i henhold til gjeldende retningslinjer av en erfaren lege. Behandling med galantamin bør foretas under legetilsyn og bør kun startes hvis en omsorgsperson kan sjekke pasientens legemiddelinntak regelmessig.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom og akutt generalisert eksantematøs pustulose) er rapportert hos pasienter som har fått Galantamin Krka (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasientene informeres om tegn på alvorlige hudreaksjoner, og at Galantamin Krka seponeres ved første forekomst av hudutslett.

Vektkontroll

Pasienter med Alzheimers sykdom går ned i vekt. Behandling med kolinesterasehemmere, inkludert galantamin, har vært forbundet med vekttap hos disse pasientene. Pasientens vekt bør følges under behandling.

Tilstander som krever forsiktighet

Som andre kolinergika bør galantamin gis med forsiktighet ved følgende tilstander:

Hjertesykdommer

Som følge av sin farmakologiske virkning kan kolinergika ha vagotone effekter på hjerterefrekvensen, inkludert bradykardi og alle typer AV-knuteblokk (se pkt. 4.8). Risikoen for denne effekten kan være spesielt viktig hos pasienter med "sick-sinus-syndrom" eller andre supraventrikulære ledningsforstyrrelser i hjertet, pasienter som samtidig bruker legemidler som reduserer hjerterefrekvensen signifikant, som digoksin og betablokkere, og pasienter med ukorrigerte elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hyperkalemi, hypokalemi).

Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av galantamin hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer, f.eks. i tiden rett etter et hjerteinfarkt, ved nyoppstått atrieflimmer, hjerteblokk grad to eller mer, ustabil angina pectoris og hjertesvikt, spesielt NYHA klasse III – IV.

Det har vært rapporter om QTc-forlengelse hos pasienter som bruker terapeutiske doser av galantamin og om "torsades de pointes" i forbindelse med overdosering (se pkt. 4.9). Galantamin skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med forlenget QTc-intervall, hos pasienter som behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant underliggende hjertesykdom

eller elektrolyttforstyrrelser.

I en samleanalyse av placebokontrollerte studier med pasienter med Alzheimers demens behandlet med galantamin, ble det observert økt insidens av visse kardiovaskulære bivirkninger (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale sykdommer

Pasienter med økt risiko for utvikling av magesår, f.eks. de som har anamnese med ulcus eller er disponert for slike tilstander, inkludert de som samtidig behandles med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), bør overvåkes for symptomer. Bruk av galantamin er ikke anbefalt hos pasienter med gastrointestinal obstruksjon eller i rekonvalesens etter gastrointestinal kirurgi.

Nevrologiske sykdommer

Krampeanfallet er rapportert ved bruk av galantamin (se pkt. 4.8). Krampeaktivitet kan også være en manifestasjon av Alzheimers sykdom. En økning av kolinerg tonus kan forverre symptomer relatert til ekstrapyramidale lidelser (se pkt. 4.8).

I en samleanalyse av placebokontrollerte studier med pasienter med Alzheimers demens behandlet med galantamin, ble cerebrovaskulære hendelser observert som mindre vanlige (se pkt. 4.8). Dette bør tas hensyn til ved bruk av galantamin hos pasienter med cerebrovaskulær sykdom.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Kolinergika bør foreskrives med forsiktighet til pasienter med anamnese med alvorlig astma, obstruktiv lungesykdom eller aktive lungeinfeksjoner (f.eks. pneumoni).

Sykdommer i nyre og urinveier

Bruk av galantamin er ikke anbefalt hos pasienter med urinveisobstruksjon eller i rekonvalesens etter blærekirurgi.

Kirurgiske og medisinske prosedyrer

Det er sannsynlig at galantamin, som kolinergikum, vil forsterke muskelrelaksasjon av suksinylkolintypen under anestesi, spesielt ved pseudokolinesterasemangel.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depotkapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Som følge av sin virkningsmekanisme bør galantamin ikke gis samtidig med andre kolinergika (som ambenonium, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin eller systemisk administrert pilokarpin). Galantamin kan motvirke effekten av antikolinergika. Dersom antikolinergika som atropin seponeres brått, er det fare for at galantamins effekt forsterkes. Som forventet med kolinergika er en farmakodynamisk interaksjon mulig med legemidler som reduserer hjerterefrekvensen signifikant, som digoksin, betablokkere, visse kalsiumantagonister og amiodaron. Forsiktighet bør utvises med legemidler som kan medføre *torsade de pointes*. I slike tilfeller bør EKG vurderes.

Det er sannsynlig at galantamin, som kolinergikum, vil forsterke muskelrelaksasjon av suksinylkolintypen under anestesi, spesielt ved pseudokolinesterasemangel.

Farmakokinetiske interaksjoner

Flere metabolismeveier og nyreutskillelse er involvert ved eliminasjon av galantamin. Risikoen for klinisk relevante interaksjoner er lav. Forekomst av signifikante interaksjoner kan imidlertid være klinisk relevant i enkelttilfeller.

Samtidig matinntak forsinket absorpsjon av galantamin, men påvirker ikke absorpsjonsgraden. Det anbefales at Galantamin Krka inntas sammen med mat for å begrense kolinerge bivirkninger.

Andre legemidler som påvirker galantamins metabolisme

Legemiddelinteraksjonsstudier har vist at galantamins biotilgjengelighet er ca. 40 % høyere ved samtidig inntak av paroksetin (en potent CYP2D6-hemmere) og henholdsvis 30 % og 12 % høyere ved samtidig behandling med ketokonazol og erytromycin (CYP3A4-hemmere). Ved oppstart av behandling med potente CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, paroksetin og fluoksetin) eller CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol og ritonavir) kan pasienter derfor får økt insidens av kolinerge bivirkninger, hovedsakelig kvalme og oppkast. Under slike forhold kan reduksjon av vedlikeholdsdosen av galantamin vurderes, basert på toleranse (se pkt. 4.2).

Memantin, en N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorantagonist, i en dose på 10 mg én gang daglig i 2 døgn etterfulgt av 10 mg to ganger daglig i 12 døgn, påvirket ikke farmakokinetikken til galantamin 16 mg depotkapsler tatt én gang daglig ved steady state.

Galantamins påvirkning av andre legemidlers metabolisme

Terapeutiske doser av galantamin 24 mg/døgn påvirket ikke kinetikken til digoksin, selv om farmakodynamiske interaksjoner kan forekomme (se også farmakodynamiske interaksjoner).

Terapeutiske doser av galantamin 24 mg/døgn påvirket ikke warfarins kinetikk eller protrombintid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For galantamin foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Forsiktighet bør utvises ved foreskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om galantamin utskilles i morsmelk, og det foreligger ingen studier med ammende kvinner. Kvinner som bruker galantamin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Galantamins effekt på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Galantamin har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Symptomer omfatter svimmelhet og søvnighet, spesielt de første ukene etter behandlingsstart.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor gjenspeiler data for galantamin fra syv placebokontrollerte, dobbeltblindede kliniske studier (N=6502), fem åpne kliniske studier (N=1454) og fra spontanrapporter etter markedsføring. De vanligst rapporterte bivirkningene var kvalme (21 %) og oppkast (11 %). De forekom hovedsakelig i titreringsperioder, varte i de fleste tilfeller i mindre enn én uke, og de fleste pasientene hadde én episode. Foreskrivning av antiemetika og sikring av tilstrekkelig væskeinntak kan være gunstig i slike tilfeller.

I en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, klinisk studie hadde sikkerhetsprofilen ved behandling med galantamin depotkapsler én gang daglig tilsvarende frekvens og karakter som sett med tabletter.

Frekvensestimater:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklassesystem	Bivirkningsfrekvens			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Dehydrering	
Psykiatriske lidelser		Hallusinasjon, depresjon	Synshallusinasjon, hørselshallusinasjon	
Nevrologiske sykdommer		Synkope, svimmelhet, skjelving, hodepine, søvnighet, letargi	Parestesi, dysgeusi, hypersomni, krampeanfallet*, ekstrapyramidal lidelse	
Øyesykdommer			Tåkesyn	
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus	
Hjertesykdommer		Bradykardi	Supraventrikulære ekstrasystoler, førstegrads atrio-ventrikulærblokk, sinusbradykardi, palpitasjoner	AV-blokk fullstendig
Karsykdommer		Hypertensjon	Hypotensjon rødming	
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast, kvalme	Abdominal smerter, smerter i øvre abdomen, diaré, dyspepsi, abdominalplager	Brekninger	
Sykdommer i lever og galleveier				Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer			Hyperhidrose	Stevens-Johnsons syndrom, akutt generalisert eksantemat øs pustulose, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer	Muskelsvakhet	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet, asteni, sykdomsfølelse		
Undersøkelser		Vektøkning	Økte leverenzymmer	

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall, laserasjon		
--	--	------------------	--	--

* Klasserelaterte effekter rapportert med antidemens legemidler av typen acetylkolinesterasehemmere inkluderer kramper/anfall (se avsnitt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på signifikant overdosering med galantamin antas å være tilsvarende som ved overdosering med andre kolinergika. Disse effektene omfatter vanligvis sentralnervesystemet, det parasympatiske nervesystemet og nevro-muskulær kobling. I tillegg til muskelsvakhet eller fascikulasjoner, kan noen eller alle tegn på en kolinerg krise oppstå: sterk kvalme, oppkast, gastrointestinale kramper, spyttsekresjon, tåreproduksjon, vannlating, avføring, svetting, bradykardi, hypotensjon, kollaps og kramper. Økt muskelsvakhet sammen med trakeal hypersekresjon og bronkospasme kan medføre vital luftveisblokkering.

Det har vært rapporter etter markedsføring om *torsade de pointes*, QT-forlengelse, bradykardi, ventrikulær takykardi og kortvarig bevissthetstap i forbindelse med utilsiktet overdosering med galantamin. I ett tilfelle var dosen kjent, åtte 4 mg tabletter (totalt 32 mg) ble inntatt i løpet av ett døgn.

To andre tilfeller med utilsiktet inntak av 32 mg (kvalme, oppkast og munntørrehet; kvalme, oppkast og smerter under brystbenet) og ett med 40 mg (oppkast) medførte kortvarig sykehusopphold for observasjon med full restitusjon. En pasient som hadde fått foreskrevet 24 mg/døgn og hadde anamnese med hallusinasjon siste to år, fikk ved en misforståelse 24 mg to ganger daglig i 34 døgn og fikk hallusinasjoner som krevde sykehusinnleggelse. En annen pasient som hadde fått foreskrevet 16 mg/døgn av mikstur, inntok utilsiktet 160 mg (40 ml) og fikk svetting, oppkast, bradykardi og nærsynkope én time senere, som krevde sykehusbehandling. Symptomene opphørte innen 24 timer.

Behandling

Som ved enhver overdosering bør generelle støttetiltak iverksettes. I alvorlige tilfeller kan antikolinergika som atropin brukes som generell antidot for kolinergika. En startdose på 0,5 til 1,0 mg intravenøst anbefales, med påfølgende doser basert på klinisk respons.

Da strategier for håndtering av overdosering er i kontinuerlig utvikling, anbefales det å kontakte Giftinformasjonen for å få nyeste anbefalinger for håndtering av en overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, midler mot demens, ATC-kode: N06DA04.

Virkningsmekanisme

Galantamin, et tertiært alkaloid, er en selektiv, kompetitiv og reversibel acetylkolinesterasehemmer. I tillegg øker galantamin effekt av fysiologisk acetylkolin ved nikotinreseptorer, sannsynligvis ved binding til et allosterisk reseptorsete. Som følge av dette kan det oppnås økt aktivitet i det kolinerge system forbundet med bedret kognitiv funksjon hos pasienter med Alzheimers demens.

Kliniske studier

Galantamin ble opprinnelig utviklet som tabletter med umiddelbar frisetting til dosering to ganger daglig. Galantamindosene som var effektive i disse placebokontrollerte kliniske studiene av 5 til 6 måneders varighet var 16, 24 og 32 mg/døgn. Blant disse dosene ble det fastslått at 16 og 24 mg/døgn hadde best nytte/risikoforhold, og dette er de anbefalte vedlikeholdsdosene. Galantamins effekt er påvist ved hjelp av resultatmålinger som vurderer sykdommens tre hovedsymptomkomplekser og en totalvurdering: ADAS-Cog/11 (måling av kognitive evner), DAD og ADCS-ADL-Inventory (måling av basale og instrumentelle daglige gjøremål), Neuropsychiatric Inventory (måling av atferdsforstyrrelser) og CIBIC-plus (totalvurdering utført av uavhengig lege basert på klinisk intervju med pasient og omsorgsperson).

Sammensatt responderanalyse basert på minst 4 poengs bedring i ADAS-cog/11 sammenlignet med baseline og CIBIC-plus uendret + bedret (1-4) samt DAD/ADL uendret + bedret: Se tabell under.

Behandling	Minst 4 poengs bedring fra baseline i ADAS-cog/11 og CIBIC-plus uendret + bedret							
	Endring i DAD ≥ 0 GAL-USA-1 og GAL-INT-1 (måned 6)				Endring i ADCS/ADL-inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (måned 5)			
	n	n(%) av responder	Sammenligning med placebo		n	n(%) av responder	Sammenligning med placebo	
			Forskjell (95 % KI)	p-verdi ⁺			Forskjell (95 % KI)	p-verdi ⁺
Klassisk ITT*								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/dag	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24 mg/dag	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
Tradisjonell LOCF [#]								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/dag	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg/dag	399	58 (14,5)	8,9 (5,13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001
* ITT: Intent To Treat + CMH-test av forskjell fra placebo # LOCF: Last Observation Carried Forward (oppføring av siste observasjon)								

Effekten av galantamin depotkapsler ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, GAL-INT-10, med 4 ukers doseøkning, fleksibelt doseringsregime med 16 eller 24 mg/døgn og 6 måneders behandlingstid. Galantamin tabletter med umiddelbar frisetting (Gal-IR) ble lagt til som en positiv kontrollgruppe. Effekt ble vurdert med ADAS-Cog/11 og CIBIC-plus som primært effektmål, og ADCS-ADL og NPI som sekundære endepunkter. Galantamin depotkapsler (Gal-PR) viste statistisk signifikant bedring i ADAS-Cog/11 sammenlignet med placebo, men viste ikke signifikant forskjell med CIBIC-plus sammenlignet med placebo. Resultatene med ADCS-ADL var signifikant bedre enn med placebo etter 26 uker.

Sammensatt responderanalyse i uke 26 basert på minst 4 poengs bedring fra baseline i ADAS-cog/11, total ADL uendret + bedret (0) og ingen forverring i CIBIC-plus (1-4). Se tabell under.

GAL-INT-10	Placebo (n=245)	GAL-IR [#] (n=225)	GAL-PR* (n=238)	p-verdi (GAL-PR* vs. placebo)
Sammensatt respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

Tabletter med umiddelbar frisetting * Depotkapsler

Vaskulær demens eller Alzheimers sykdom med cerebrovaskulær sykdom

Resultatene fra en 26-ukers, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med pasienter med vaskulær demens og pasienter med Alzheimers sykdom og samtidig cerebrovaskulær sykdom (blandet demens), indikerer at galantamins symptomatiske effekt opprettholdes hos pasienter med Alzheimers sykdom og samtidig cerebrovaskulær sykdom (se pkt. 4.4). I en post-hoc subgruppeanalyse ble det ikke observert noen statistisk signifikant effekt hos pasienter med kun vaskulær demens.

I en annen 26-ukers, placebokontrollert studie av pasienter med sannsynlig vaskulær demens ble det ikke vist noen klinisk nytte av galantaminbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Galantamin er en alkalisk forbindelse med én ionisasjonskonstant (pKa 8,2). Stoffet er svakt lipofilt og har en fordelingskoeffisient (Log P) for n-oktanol/bufferoppløsning (pH 12) på 1,09. Vannløseligheten (pH 6) er 31 mg/ml. Galantamin har tre chirale sentra, S, R, S-formen er den naturlige forekommende formen. Galantamin metaboliseres av forskjellige cytokromer, hovedsaklig CYP2D6 og CYP3A4. Noen av metabolittene som dannes ved nedbrytning av galantamin er vist å være aktive *in vitro*, men har ingen betydning *in vivo*.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten er høy, $88,5 \pm 5,4$ %. Galantamin depotkapsler er bioekvivalente med tabletter med umiddelbar frisetting gitt to ganger daglig med hensyn til AUC_{24t} og C_{min}. C_{maks} nås etter 4,4 timer og er ca. 24 % lavere enn for tablettene. Matinntak har ingen signifikant effekt på AUC for depotkapslene. C_{maks} økte med ca. 12 % og t_{maks} økte med ca. 30 minutter når kapselen ble gitt etter mat. Disse forskjellene anses imidlertid ikke å være klinisk signifikante.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er 175 l. Plasmaproteinbindingsgraden er lav, 18 %.

Biotransformasjon

Inntil 75 % av galantamindosen elimineres ved metabolisme. *In vitro*-studier indikerer at CYP2D6 er involvert i dannelsen av O-desmetylgalantamin, mens CYP3A4 er involvert i dannelsen av N-oksidgealantamin. Utskillelse av total mengde radioaktivitet i urin og feces var ikke forskjellige ved langsom og rask CYP2D6-metabolisme. Mesteparten av radioaktiviteten i plasma fra pasienter med langsom eller rask CYP2D6-metabolisme ble gjenfunnet som uendret galantamin og dets glukuronid. Ingen av de aktive galantaminmetabolittene (norgalantamin, O-desmetylgalantamin og O-desmetylnorgalantamin) kunne påvises i ukonjugert form i plasma fra pasienter med langsom eller rask metabolisme etter en enkeltdose. Norgalantamin kunne påvises i plasma fra pasienter etter gjentatt dosering, men representerte ikke mer enn 10 % av galantaminnivået. *In vitro*-studier indikerer at galantamins evne til å hemme hovedformene av humant cytokrom P450 er svært liten.

Eliminasjon

Galantamins plasmakonsentrasjon faller bi-eksponensielt, med en terminal halveringstid på ca. 8-10 timer hos friske forsøkspersoner. Vanlig oral clearance i målpopulasjonen er ca. 200 ml/minutt med en individuell variasjon på ca. 30 %, basert på populasjonsanalyser med tabletter med umiddelbar frisetting. Syv dager etter en oral enkeltdose på 4 mg ³H-galantamin gjenfinnes 90-97 % av radioaktiviteten i urin og 2,2-6,3 % i feces. Etter intravenøs infusjon og oralt inntak ble 18-22 % av dosen utskilt som uendret galantamin i urin i løpet av 24 timer, med en nyreclearance på $68,4 \pm 22,0$ ml/minutt, som representerer 20-25 % av total plasmaclearance.

Doselinearit

Farmakokinetikken til galantamin depotkapsler er proporsjonal med dosen innenfor det undersøkte doseintervallet på 8 til 24 mg én gang daglig hos eldre og yngre aldersgrupper.

Pasientegenskaper ved Alzheimers sykdom

Data fra kliniske studier med pasienter indikerer at galantamins plasmakonsentrasjon hos pasienter med Alzheimers sykdom er 30 til 40 % høyere enn hos friske, unge forsøkspersoner, hovedsakelig på grunn av høy alder og nedsatt nyrefunksjon. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er clearance hos kvinner 20 % lavere enn hos menn. Galantamins clearance hos personer med langsom CYP2D6-metabolisme er ca. 25 % lavere enn hos de med rask metabolisme, men det ble ikke observert bimodalitet i populasjonen. Pasientens metabolismestatus anses derfor ikke klinisk relevant for denne populasjonen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Galantamins eliminasjon avtar ved fallende kreatininclearance, som observert i en studie med forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med Alzheimerpasienter, er ikke høyeste og laveste plasmakonsentrasjonen høyere hos pasienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/minutt. Derfor forventes ikke økte bivirkninger, og dosejusteringer er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til galantamin hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 5-6) var sammenlignbar med den hos friske personer. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 7-9) var AUC og halveringstiden for galantamin økt med ca. 30 % (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikk/farmakodynamikkforhold

Det ble ikke observert noen tilsynelatende korrelasjon mellom gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon og effektparametre (dvs. endring i ADAS-Cog 11 og CIBIC-plus ved måned 6) i de store fase III-studiene med dosering med 12 mg og 16 mg to ganger daglig.

Plasmakonsentrasjonen hos pasienter som fikk synkope lå i samme område som hos andre pasienter ved samme dose.

Det er vist at forekomsten av kvalme korrelerer med høyere maksimal plasmakonsentrasjon (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Studier av reproduksjonstoksitet viste lett forsinket utvikling hos rotte og kanin ved doser som er under toksisitetsgrensen hos drektige hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Depottablettkjerne:

Natriumlaurylsulfat

Ammoniummetakrylatkopolymer (type B)

Hypromellose

Karbomerer

Hydroksypropylcellulose

Magnesiumstearat

Talkum

8 mg kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Svart trykkfarge:
Skjellakk
Propylenglykol
Ammoniakkoppløsning, konsentrert
Jernoksid, svart (E172)
Kaliumhydroksid

16 mg og 24 mg kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Svart trykkfarge:
Skjellakk
Propylenglykol
Ammoniakkoppløsning, konsentrert
Jernoksid, svart (E172)
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning OPA/Al/PVC+Al
2 år

Blisterpakning PVC/PE/PVDC+Al
3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (OPA/Al/PVC+Al eller PVC/PE/PVDC+Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 og 100 harde depotkapsler, i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

8 mg: 10-7572

16 mg: 10-7573

24 mg: 10-7574

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.07.2011

Dato for siste fornyelse: 28.10.2015

10. OPPDATERINGSDATO

18.09.2022