

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Galantamin STADA 8 mg hörð forðahylki.
Galantamin STADA 16 mg hörð forðahylki.
Galantamin STADA 24 mg hörð forðahylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 8 mg forðahylki inniheldur 8 mg af galantamini (sem hýdróbrómíð).
Hvert 16 mg forðahylki inniheldur 16 mg af galantamini (sem hýdróbrómíð).
Hvert 24 mg forðahylki inniheldur 24 mg af galantamini (sem hýdróbrómíð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart forðahylki.

8 mg: Ógegnæ, hvít, hörð gelatínhylki af stærð 2 sem innihalda eina kringlóttu, tvíkúpta, 8 mg forðatöflu.
16 mg: Ógegnæ, ljósbleik, hörð gelatínhylki af stærð 2 sem innihalda tvær kringlóttar, tvíkúptar, 8 mg forðatöflur.
24 mg: Ógegnæ, appelsínugul, hörð gelatínhylki af stærð 2 sem innihalda þrjár kringlóttar, tvíkúptar, 8 mg forðatöflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Galantamin STADA er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum við einkennum vægra til miðlungi mikilla vitglapa af Alzheimersgerð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir/Aldraðir

Áður en meðferð er hafin

Staðfesta skal með fullnægjandi hætti, samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum, að líklega sé um að ræða vitglöp af Alzheimersgerð (sjá kafla 4.4).

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur er 8 mg/dag í 4 vikur.

Viðhaldsskammtur

Endurmeta skal þol og skömmtun galantamins reglulega, helst innan þriggja mánaða frá því að meðferð er hafin. Síðan skal endurmeta klínískan ávinning galantamins og meðferðarþol sjúklingsins reglulega samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Viðhaldsmeðferð má halda áfram svo lengi sem ávinningur meðferðar er ásættanlegur og sjúklingurinn þolir meðferð með galantamini. Íhuga skal

að hætta notkun galantamins þegar augljós meðferðaráhrif eru ekki lengur til staðar eða ef sjúklingurinn þolir ekki meðferð.

Í upphafi er viðhaldsskammtur 16 mg/dag og halda skal sjúklingum á 16 mg/dag í a.m.k. 4 vikur.

Meta skal aukningu í 24 mg/dag einstaklingsbundið eftir viðeigandi mat, þ.m.t. á klínískum ávinningi og þoli.

Hjá einstaka sjúklingum sem ekki sýna aukna svörun eða þola ekki 24 mg/dag, skal íhuga að minnka skammt í 16 mg/dag.

Meðferð hætt

Ekki verður skyndileg versnun (no rebound effect) þó meðferð sé hætt snögglega (t.d. við undirbúning aðgerðar).

Skipt yfir í Galantamin STADA forðahylki frá galantamin töflum eða mixtúru til inntöku

Ráðlagt er að gefa sjúklingum sama heildarskammt á dag af galantamini. Sjúklingar sem eru að skipta yfir í meðferð með einum skammti á dag skulu taka síðasta skammtinn af galantamin töflum eða galantamin mixtúru að kvöldi til og hefja meðferð með galantamin forðahylkjum einu sinni á dag morguninn eftir.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Plasmaþéttni galantamins getur verið aukin hjá sjúklingum með miðlungi mikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun ≥ 9 ml/mín. er ekki þörf á skammtaaðlögun.

Ekki má nota galantamin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 9 ml/mín.) (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Plasmaþéttni galantamins getur verið aukin hjá sjúklingum með miðlungi mikið til verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh skor 7-9) er, byggt á lyfhrifalíkani, ráðlagt að hefja skömmtun með 8 mg forðahylki annan hvern dag, helst að morgni í eina viku. Síðan skal halda áfram með 8 mg einu sinni á dag í 4 vikur. Hjá þessum sjúklingum á dagsskammtur ekki að fara yfir 16 mg.

Ekki má nota galantamin hjá sjúklingum með Child-Pugh skor hærra en 9 (sjá kafla 4.3).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi.

Samhliða meðferð

Íhuga má minnkun skammts hjá sjúklingum í meðferð með öflugum CYP2D6 eða CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5).

Börn

Notkun galantamins á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Galantamin STADA forðahylki skal gefa til inntöku, einu sinni á dag að morgni, helst með mat. Hylkin á að gleypa í heilu lagi með vökva. Hvorki má tyggja hylkin né mylja.

Tryggja skal nægilega vökvaneyslu á meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þar sem engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun galantamins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor hærra en 9) eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 9 ml/mín.), má ekki nota galantamin hjá þessum sjúklingahópum. Ekki má nota galantamin hjá sjúklingum sem eru bæði með marktækt skerta nýrnastarfsemi og marktækt skerta lifrarstarfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gerðir vitglapa

Galantamin er ætlað sjúklingum með væg til miðlungi mikil vitglöp af Alzheimersgerð. Ekki hefur verið sýnt fram á ávinning galantamins hjá sjúklingum með aðra gerð vitglapa eða aðra minnisskerðingu. Í tveimur klínískum rannsóknum, sem stóðu í tvö ár, hjá einstaklingum með svonefnda væga skerðingu á skilvitlegri starfsemi (vægari gerðir af minnisskerðingu sem uppfylla ekki viðmið Alzheimers vitglapa), sýndi meðferð með galantamini engan ávinning og hægði hvorki á skilvitlegri hrönnun né dró úr klínískum breytingum yfir í vitglöp. Dánartíðni hjá hópnum sem fékk galantamin var marktækt hærri (14/1.026 (1,4%) sjúklinga) en hjá lyfleysuhópnum (3/1.022 (0,3%) sjúklinga). Dauðsföllin voru af ýmsum orsökum. Um helmingur dauðsfalla í hópnum sem fékk galantamin virtist tengjast æðum (hjartadrep, slag og skyndidauði). Mikilvægi þessarar niðurstöðu fyrir meðferð hjá sjúklingum með Alzheimers vitglöp er ekki þekkt.

Ekki sást aukning á dánartíðni hjá hópnum sem fékk galantamin í langtíma, slembaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 2.045 sjúklingum með væg til miðlungi mikil vitglöp af Alzheimersgerð. Dánartíðni hjá lyfleysuhópnum var marktækt hærri en hjá hópnum sem fékk galantamin. Það voru 56/1.021 (5,5%) dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 33/1.024 (3,2%) dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu galantamin (hættuhlutfall og 95% öryggisbil 0,58 [0,37-0,89]; $p=0,011$).

Læknir með reynslu í greiningu á Alzheimers vitglöpum skal annast greininguna og gera hana samkvæmt gildandi leiðbeiningum. Meðferð með galantamini á að vera undir eftirliti læknis og aðeins skal hefja meðferð ef umönnunaraðili er til staðar sem fylgist reglulega með lyfjatöku sjúklingsins.

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni og bráður útbreiddur graftarbóluroði) hjá sjúklingum sem fá galantamin (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að upplýsa sjúklinga um merki um alvarleg húðviðbrögð, og um að hætta skuli notkun galantamins ef húðútbrot koma fram.

Eftirlit með þyngd

Sjúklingar með Alzheimerssjúkdóm léttast. Meðferð með kólnesterasahemlum, þ.á m. galantamini, hefur verið tengd þyngdartapi hjá þessum sjúklingum. Fylgjast skal með líkamsþyngd sjúklings á meðan á meðferð stendur.

Aðstæðar sem krefjast varúðar

Eins og við á um önnur kólnírvirk lyf, skal nota galantamin með varúð við eftirfarandi aðstæður:

Hjarta

Vegna lyfjafræðilegrar verkunar sinnar geta kólnírvirk lyf haft skreyjtaugaráhrif (vagotonic) á hjartsláttartíðni, þ.m.t. hægsláttur og allar gerðir gátta-sleglarofs (sjá kafla 4.8). Verið getur að hætta á þessari verkun skipti sérstaklega miklu máli fyrir sjúklinga með sjúkan sínushnútt (sick sinus syndrome) eða aðrar leiðslutruflanir ofan slegils og hjá þeim sem nota lyf samhliða sem hægja marktækt á hjartslætti, t.d. digoxin og beta-blokka, eða fyrir sjúklinga með röskun á blóðsaltafjafnvægi (t.d. blóðkalíumhækkun, blóðkalíumlækkun) sem ekki hefur verið leiðrétt.

Því skal gæta varúðar þegar galantamin er gefið sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma, t.d. rétt eftir hjartadrep, nýhafið gáttatif, leiðslurof af annarri gráðu eða hærri, hvíkula hjartaöng eða hjartabilun, einkum í NYHA flokki III-IV.

Greint hefur verið frá lengingu á QTc-bili hjá sjúklingum sem nota meðferðarskammta af galantamini, og margbreytilegum sleglahraðtakti (torsades de pointes) í tengslum við ofskömmtnun (sjá kafla 4.9). Gæta skal varúðar við notkun galantamins hjá sjúklingum með lengt QTc-bil, hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á QTc-bilið, og hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóm sem skipt getur máli eða truflanir á blóðsöltum.

Í samantektargreiningu á rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með Alzheimers vitglöp sem fengu meðferð með galantamini sást aukin tíðni ákveðinna aukaverkana á hjarta og æðar (sjá kafla 4.8).

Meltingarfæri

Fylgjast skal með einkennum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá magasár, t.d. þeim sem hafa sögu um sárasjúkdóm eða þeim sem eru í aukinni hættu á slíku, þ.m.t. þeim sem nota bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) samtímis. Notkun galantamins er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með garnateppu eða sjúklingum sem eru að ná sér eftir aðgerð á maga/þörmum.

Taugakerfi

Tilkynnt hefur verið um krampa við notkun galantamins (sjá kafla 4.8). Krampar geta einnig verið birtingarmynd Alzheimerssjúkdóms. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur aukin kólínvirkni (increase in cholinergic tone) valdið versnun á einkennum Parkinsonsveiki.

Í samantektargreiningu á rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með Alzheimers vitglöp sem fengu meðferð með galantamini, sáust sjaldgæfar aukaverkanir á heilaæðar (sjá kafla 4.8). Þetta skal haft í huga þegar galantamin er gefið sjúklingum með sjúkdóm í heilaæðum.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Gæta skal varúðar við notkun kólínvirkra lyfja hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan astma eða teppusjúkdóm í lungum eða virkar lungnasýkingar (t.d. lungnabólgu).

Nýru og þvagfæri

Notkun galantamins er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með þvagteppu eða sjúklingum sem eru að ná sér eftir aðgerð á þvagblöðru.

Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir

Þar sem galantamin er kólínvirk lyf er líklegt að það auki vöðvaslakandi áhrif lyfja af succinylcolingerð við svæfingu, einkum hjá þeim sem skortir pseudocolinesterasasa.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Vegna verkunarháttar galantamins á ekki að nota það samhliða öðrum kólínvirkum lyfjum (s.s. ambenonium, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin, eða pilocarpin með altæka verkun). Galantamin getur hugsanlega unnið gegn áhrifum andkólínvirkra lyfja. Ef notkun andkólínvirkis lyfs eins og atropins er hætt snögglega geta áhrif galantamins hugsanlega aukist. Eins og búast má við með kólínvirkum lyfjum, geta hugsanlega komið fram lyfhrifamilliverkanir við lyf sem hægja marktækt á hjartslætti, eins og digoxin, beta-blokkar, ákveðnir kalsíumgangalokar og amiodaron. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hugsanlega geta valdið „torsades de pointes“. Í slíkum tilvikum skal íhuga að taka hjartalínurit.

Þar sem galantamin er kólínvirk lyf er líklegt að það auki vöðvaslakandi áhrif lyfja af succinylcolingerð við svæfingu, einkum hjá þeim sem skortir pseudocolinesterasasa.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Margar umbrotaleiðir og nýrnaútskilnaður taka þátt í brotthvarfi galantamins. Litlar líkur eru á milliverkunum sem eru klínískt mikilvægar. Hins vegar geta marktækrar milliverkanir, sem eru klínískt mikilvægar, komið fyrir í einstaka tilfellum.

Samhliða neysla fæðu hægir á frásogshraða galantamins en hefur ekki áhrif á það magn sem frásogast. Ráðlagð er að galantamin sé tekið með mat til að draga úr kólínvirkum aukaverkunum.

Önnur lyf sem hafa áhrif á umbrot galantamins

Formlegar rannsóknir á milliverkunum lyfja sýndu um 40% aukningu á aðgengi galantamins við samtímis gjöf paroxetins (öflugur CYP2D6 hemill) og 30% og 12% aukningu við samtímis meðferð með ketoconazoli og erythromycini (bæði þessi lyf eru CYP3A4 hemlar). Við upphaf meðferðar með öflugum CYP2D6 hemlum (t.d. quinidin, paroxetin eða fluoxetin) eða CYP3A4 hemlum (t.d. ketoconazol eða ritonavir) geta sjúklingar því fundið fyrir aukinni tíðni kólínvirkra aukaverkana, aðallega ógleði og uppköstum. Við þessar aðstæður má íhuga minnkun viðhaldsskammts galantamins, byggt á þoli (sjá kafla 4.2).

Memantin, N-metýl-D-aspartat (NMDA) viðtakablokki, í skammtinum 10 mg einu sinni á dag í 2 daga og í kjölfarið 10 mg tvisvar á dag í 12 daga, hafði engin áhrif á lyfjahvörf galantamins (16 mg galantamin forðahylki einu sinni á dag) við jafnvægi.

Áhrif galantamins á umbrot annarra lyfja

Ráðlagðir skammtar af galantamini, 24 mg/dag, höfðu engin áhrif á lyfjahvörf digoxins, en milliverkanir vegna lyfhrifa geta þó komið fram (sjá einnig lyfhrifamilliverkanir).

Ráðlagðir skammtar af galantamini, 24 mg/dag, höfðu engin áhrif á lyfjahvörf og protrombintíma warfarins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi um notkun galantamins á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Gæta skal varúðar þegar lyfinu er ávísað á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort galantamin berst í brjóstamjólk og ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir hjá konum með barn á brjósti. Því skal ekki nota galantamin samhliða brjóstagjöf.

Frjósemi

Áhrif galantamins á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Galantamin hefur lítil til væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Einkenni eru m.a. sundl og syfja, einkum fyrstu vikurnar eftir að meðferð er hafin.

4.8 Aukaverkanir

Taflan hér á eftir endurspeglar gögn sem fengin voru úr sjö tvíblindum klínískum rannsóknum á galantamini með samanburði við lyfleysu (N=6.502), fimm opnum klínískum rannsóknum (N=1.454) og tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um voru ógleði (21%) og uppköst (11%). Þessar aukaverkanir komu aðallega fram á meðan verið var að stilla skammta af, vörðu í flestum tilvikum skemur en í eina viku og flestir sjúklingar fengu þær einungis einu sinni. Í þessum tilvikum getur verið gagnlegt að nota ógleðistillandi lyf og tryggja nægilega vökvainntöku.

Í slembaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu voru aukaverkanir sem komu fram við meðferð með galantamin forðahylkjum einu sinni á dag, svipaðar að tíðni og eðli og þær sem komu fram við meðferð með galantamin töflum.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Flokkun eftir líffærum	Algengar aukaverkanir			
	Tíðni			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi			Ofnæmi.	
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst.	Vökvaþurrð.	
Geðræn vandamál		Ofskynjanir; þunglyndi.	Ofsjónir; ofheyrnir.	
Taugakerfi		Yfirlið; sundl; skjálfti; höfuðverkur; svefndrungi; svefnhöfgi.	Náladofi; bragðskynstruflun; svefnsækni; flog*.	
Augu			Þokusýn.	
Eyru og vöfundarhús			Eyrnasuð.	
Hjarta		Hægsláttur.	Ofanslegils-aukaslög; fyrstu gráðu gátta-sleglarof; hægur sínustaktur; hjartsláttarónot.	Algert gátta-sleglarof.
Æðar		Háþrýstingur.	Lágþrýstingur; andlitsroði.	
Meltingarfæri	Uppköst; Ógleði.	Kviðverkur; verkur í efri hluta meltingarveggar; niðurgangur; meltingartruflanir; magaóþægindi; óþægindi í kvið.	Klígja.	
Lifur og gall				Lifrabólga.
Húð og undirhúð			Ofsvitnun	Stevens-Johnson heilkenni; bráður útbreiddur graftarbóluroði; regnbogaroði.
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar.	Vöðvaslappleiki.	

Flokkun eftir líffærum	Algengar aukaverkanir			
	Tíðni			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta; þróttleysi; lasleiki.		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap.	Hækkuð gildi lifrarendsíma.	
Áverkar og eitranir		Dettni; skurðir (laceration).		

* Almennar aukaverkanir tengdar acetýlkólnesterasahemlum (class-related effects) sem notaðir eru við vitglöpum eru m.a. krampar/flog (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Talið er að einkenni verulegrar ofskömmtnunar af galantamini séu svipuð þeim sem koma fram við ofskömmtnun annarra kólnírvkra lyfja. Þessi áhrif ná yfirleitt til miðtaugakerfis, sjálfvirkra taugakerfisins og taugavöðvamóta. Auk vöðvaslappleika eða vöðvatitrings geta einhver eða öll merki um kólnírvirkniþreppu komið fram: alvarleg ógleði, uppköst, krampar í meltingarvegi, aukin munnvatnsmyndun, aukin tármyndun, þvaglát, hægðalosun, aukin svítamyndun, hægsláttur, lágþrýstingur, örmögnun og krampar. Aukið vöðvamáttleysi ásamt ofseytingu í barka og berkjukrömpum geta stofnað öndun í hættu.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um „torsades de pointes“, lengingu á QT-bili, hægslátt, sleglahraðslátt og skammvinnt meðvitundarleysi í tengslum við ofskömmtnun galantamins fyrir slysi. Í einu tilfelli þar sem skammtur var þekktur voru teknar inn átta 4 mg töflur (32 mg í heildina) á einum degi.

Tvö tilvik til viðbótar þar sem 32 mg voru tekin inn fyrir slysi (ógleði, uppköst og munnþurrkur; ógleði, uppköst og verkur undir bringubeini) og eitt tilvik þar sem 40 mg voru tekin inn (uppköst), leiddu til stuttrar sjúkráhúsinnlagnar til eftirlits og enduðu með fullum bata. Einn sjúklingur, sem fékk ávísað 24 mg/dag og var með sögu um ofskynjanir undanfarandi tvö ár, fékk fyrir mistök 24 mg tvisvar á dag í 34 daga og fékk ofskynjanir sem leiddu til sjúkráhúsinnlagnar. Hjá öðrum sjúklingi, sem fékk ávísað mixtúru, 16 mg/dag, en tók óvart 160 mg (40 ml), kom fram aukin svítamyndun, uppköst, hægsláttur og næstum því yfirlið einni klst. síðar og kallaði það á meðferð á sjúkráhusi. Einkenni hans gengu til baka innan 24 klst.

Meðhöndlun

Eins og við aðra ofskömmtnun skal veita almenna stuðningsmeðferð. Í alvarlegum tilvikum má nota andkólnírvirk lyf, s.s. atropin, sem almennt mótefni gegn kólnírvirkum lyfjum. Mælt er með 0,5 til 1,0 mg upphafsskammti í bláæð og síðari skömmtnun skal byggð á klínískri svörun.

Þar sem leiðbeiningar um meðhöndlun ofskömmtnar eru í sífelldri endurskoðun er ráðlagt að hafa samband við Eitrunarmiðstöð til að fá nýjustu leiðbeiningar um meðhöndlun ofskömmtnar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við heilabilun, ATC flokkur: N06D A04

Verkunarháttur

Galantamin, sem er þriðja stigs alkalóíði, er sértækur, afturkræfur samkeppnishemill acetýlkólín-esterasa. Auk þess eykur galantamin innri virkni acetýlkólíns á nikótínviðtaka, sennilega með bindingu við stýrilnæmt set (allosteric site) á viðtakanum. Afleiðing þessa er sú að aukin virkni kólínvirka kerfisins með bættri skilvitlegri starfsemi getur náðst hjá sjúklingum með vitglöp af Alzheimersgerð.

Klínískar rannsóknir

Galantamin var upphaflega þróað sem töflur án forðaverkunar, sem gefnar voru tvisvar á dag. Þeir skammtar sem reyndust áhrifaríkir í þessum klínísku rannsóknum með samanburði við lyfleysu, sem stóðu í 5 til 6 mánuði, voru 16, 24 og 32 mg/dag. Af þessum skömmtum var ákvarðað að 16 og 24 mg/dag hefðu besta hlutfall ávinnings/áhættu og eru þeir því ráðlagðir viðhaldsskammtar. Sýnt hefur verið fram á verkun galantamins með því að nota niðurstöður mælinga sem meta þrjár helstu einkennafléttur sjúkdómsins og alþjóðlegan kvarða; ADAS-cog/11 (getubundin mæling á skilvitlegri starfsemi), DAD og ADCS-ADL-Inventory (mælingar á grunnfærni og tæknilegri færni daglegs lífs), „Neuropsychiatric Inventory“ (kvarði sem mælir hegðunartruflanir) og CIBIC-plus (alþjóðlegt mat gert af óháðum lækni, byggt á klínískum samtölum við sjúkling og umönnunaraðila).

Samsett svörunargreining byggð á a.m.k. 4 stiga framför á ADAS-cog/11 samanborið við upphafsgildi og CIBIC-plus óbreytt + framfarir (1-4) og DAD/ADL skor óbreytt + framfarir. Sjá töflu hér á eftir.

Minnst 4 stiga framför miðað við upphafsgildi á ADAS-cog/11 og CIBIC-plus óbreytt + framför								
Meðferð	Breyting á DAD ≥0 GAL-USA-1 og GAL-INT-1 (6. mán.)				Breyting á ADCS/ADL-Inventory ≥0 GAL-USA-10 (5. mán.)			
	n	n (%) af svarendum	Samanburður við lyfleysu		n	n (%) af svarendum	Samanburður við lyfleysu	
			Mism. (95% CI)	P-gildi†			Mism. (95% CI)	P-gildi†
Classical ITT#								
Lyfleysa	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
Traditional LOCF*								
Lyfleysa	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: Meðferð fyrirhuguð (Intent To Treat)								
† CMH próf fyrir mismun frá lyfleysu								
* LOCF: Síðasta mæling notuð óháð því hvenær hún var gerð (Last Observation Carried Forward)								

Verkun galantamin forðahylkja var rannsökuð í slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu, GAL-INT-10, með því að nota stigvaxandi skammt í 4 vikur og sveigjanlega skammtaáætlun með 16 eða 24 mg/dag á 6 mánaða meðferðartímabili. Galantamin skjótverkandi töflum (Gal-IR) var bætt við sem jákvæðum viðmiðunarmi. Verkun var metin með því að nota ADAS-cog/11 og

CIBIC-plus kvarða sem samsetta forsendu fyrir verkun (co-primary efficacy criteria) og ADCS-ADL og NPI kvarða sem viðbótar endapunkta. Galantamin forðahylki (Gal-PR) sýndu tölfræðilega marktæka bætingu á ADAS-cog/11 kvarða samanborið við lyfleysu en enginn marktækur munur var á CIBIC-plus kvarða samanborið við lyfleysu. Niðurstöður á ADCS-ADL kvarða voru marktækt betri samanborið við lyfleysu í viku 26.

Samsett svörunargreining í 26. viku byggð á a.m.k. 4 stiga framför á ADAS-cog/11 samanborið við upphafsgildi, heildar ADL skor óbreytt + framfarir (≥ 0) og engin versnun á CIBIC-plus skori (1-4). Sjá töflu hér á eftir.

GAL-INT-10	Lyfleysa	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p-gildi (Gal-PR* samanborið við lyfleysu)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Samsett svörun: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
† Skjótverkandi töflur				
* Forðahylki				

Vitglöp vegna æðasjúkdóms eða Alzheimerssjúkdómur ásamt sjúkdómi í heilaæðum

Niðurstöður 26 vikna, tvíblindrar rannsóknar með samanburði lyfleysu, þar sem sjúklingar með vitglöp vegna æðasjúkdóms og sjúklingar með Alzheimerssjúkdóm ásamt sjúkdómi í heilaæðum („blönduð vitglöp“) tóku þátt, benda til þess að áhrif galantamins á einkenni haldist hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm ásamt sjúkdómi í heilaæðum (sjá kafla 4.4). Í frekari greiningu á undirhópum sáust ekki tölfræðilega marktæk áhrif hjá undirhópi sjúklinga með vitglöp vegna æðasjúkdóms eingöngu.

Í annarri 26 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með líkleg vitglöp vegna æðasjúkdóms, var ekki sýnt fram á klínískan ávinning meðferðar með galantamini.

5.2 Lyfjahvörf

Galantamin er alkalískt efnasamband með einn jónunarfasta (pK_a 8,2). Það er lítillaga fitusækið og fitusæknistuðull (Log P) milli n-oktanóls/stuðpúðalausnar (pH 12) er 1,09. Leysni í vatni (pH 6) er 31 mg/ml. Galantamin hefur þrjár handhverfar miðjur. Náttúrulega formið er S, R, S-form. Galantamin er umbrotið að hluta fyrir tilstilli ýmissa cytochroma, einkum CYP2D6 og CYP3A4. Sýnt hefur verið fram á að sum umbrotsefni sem myndast við umbrot galantamins eru virk *in vitro*, en skipta ekki máli *in vivo*.

Frásög

Nýting galantamins er mikil, $88,5 \pm 5,4\%$. Galantamin forðahylki eru jafngild skjótverkandi töflum sem gefnar eru tvisvar á dag, hvað varðar $AUC_{24 \text{ klst.}}$ og C_{min} . C_{max} næst eftir 4,4 klst. og er um 24% lægra en fyrir töfluna. Fæða hefur engin marktæk áhrif á AUC forðahylkjanna. C_{max} jókst um u.þ.b. 12% og T_{max} jókst um u.þ.b. 30 mínútur þegar hylkið var gefið eftir mat. Þó er ólíklegt að þessar breytingar séu klínískt mikilvægar.

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál er 175 lítrar. Próteinbinding í plasma er lítil, 18%.

Umbrot

Allt að 75% af gefnum skammti galantamins er skilinn út eftir umbrot. *In vitro* rannsóknir benda til þess að CYP2D6 taki þátt í myndun O-desmetýl-galantamins og CYP3A4 í myndun N-oxíð-galantamins. Ekki var munur á útskilnaði á heildargeislavirkni í þvagi og hægðum á milli slakra og hraðra CYP2D6 umbrjóta (poor and extensive metabolisers). Stærstur hluti endurheimtrar geislavirkni í plasma þeirra sem eru slakir eða hraðir umbrjóta, var vegna óbreytts galantamins og glúkúróníðs þess. Eftir einn skammt greindist ekkert virkt umbrotsefni galantamins (norgalantamin, O-desmetýlgalantamin og O-desmetýl-norgalantamin) á ósamtengdu formi í plasma, hvorki hjá

slökum né hröðum umbrjótum. Norgalantamin greindist í plasma hjá sjúklingum eftir endurtekna skammta en var ekki meira en sem nam 10% af þéttni galantamins. *In vitro* rannsóknir benda til þess að galantamin hafi litla hömlunargetu hvað varðar helstu form cytochrom P450 hjá mönnum.

Brotthvarf

Plasmaþéttni galantamins minnkar samkvæmt veldisfalli í tveimur þrepum (bi-exponentially), með lokahelmingunartíma sem er u.þ.b. 8-10 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Dæmigerð úthreinsun eftir inntöku hjá markhópnum er um 200 ml/mín. með 30% breytileika á milli einstaklinga, eins og fram kom í þýðisgreiningu á skjótverkandi töflum. Sjö dögum eftir einn 4 mg skammt af ³H-galantamini til inntöku var 90-97% af geislavirkni endurheimt í þvagi og 2,2-6,3% í hægðum. Eftir innrennsli í bláæð og eftir inntöku voru 18-22% af skammtinum skilin út sem óbreytt galantamin í þvagi á 24 klst., með nýrnaúthreinsun sem nam $68,4 \pm 22,0$ ml/mín., en það er 20-25% af heildarúthreinsun í plasma.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf galantamin forðahylkja eru í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu sem rannsakað var, 8 mg til 24 mg einu sinni á dag, hjá öldruðum og yngri aldurshópum.

Einkennandi fyrir sjúklinga með Alheimerssjúkdóm

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum benda til þess að plasmaþéttni galantamins hjá sjúklingum með Alheimerssjúkdóm sé 30-40% meiri en hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum, einkum vegna hærri aldurs og skertrar nýrnastarfsemi. Byggt á lyfjahvarfagreiningu hjá þýðinu er úthreinsun hjá konum 20% minni en hjá körlum. Úthreinsun galantamins hjá þeim sem eru slakir CYP2D6 umbrjótar er um 25% minni en hjá hröðum umbrjótum, en tvískipting (bimodality) er ekki sjáanleg hjá þýðinu. Því er umbrot sjúklingsins ekki talið skipta klínísku máli fyrir þýðið í heild.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf galantamins minnkar með minnkandi kreatínínúthreinsun, eins og sást í rannsókn hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samanborið við Alheimerssjúklinga eykst hámarks- og lágmarkspéttni galantamins í plasma ekki hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun ≥ 9 ml/mín. Því er ekki gert ráð fyrir aukningu á aukaverkunum og ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf galantamins hjá einstaklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh skor 5-6) voru sambærileg við lyfjahvörf hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh skor 7-9), jókst AUC og helmingunartími galantamins um u.þ.b. 30% (sjá kafla 4.2).

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Ekki sást greinilegt sambengi á milli meðal plasmaþéttni og virknistuðla (þ.e. breyting á ADAS-cog/11 og CIBIC-plus eftir 6 mánuði) í stóru fasa III rannsóknunum með 12 og 16 mg skömmtum tvisvar á dag.

Plasmaþéttni hjá sjúklingum sem leið yfir var á sama bili og hjá öðrum sjúklingum á sama skammti. Sýnt hefur verið fram á að tíðni ógleði tengist meiri hámarkspéttni í plasma (sjá kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu örliða seinkun á þroska hjá rottum og kanínum við skammt sem var undir eitrunarþröskuldi hjá ungafullum kvendýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis (forðahylki)

Örkristallaður sellulósi

Hýprómellósi

Etýlsellulósi

Magnesíum sterat

Hylkisskel

8 mg:

Gelatín

Títan tvíoxíð (E171)

16 mg:

Gelatín

Títan tvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

24 mg:

Gelatín

Títan tvíoxíð (E171)

Indigótín (E 132)

Erýtrósín (E 127)

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæjar PVC/PE/PCDC – álpynnur.

Pakkningastærðir:

8 mg: 10, 28, 30, 56, 90, 100, 300 forðahylki.

16 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100, 300 forðahylki.

24 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100, 300 forðahylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

8 mg: IS/1/18/017/01
16 mg: IS/1/18/017/02
24 mg: IS/1/18/017/03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. febrúar 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. ágúst 2021.