FASS

Galantamin STADA

STADA Nordic

Depotkapsel, hård 24 mg

(Ogenomskinliga, orange, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande tre runda bikonvexa depottabletter på 8 mg.)

Läkemedel mot demens

Aktiv substans:

Galantamin

ATC-kod:

N06DA04

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Galantamin STADA depotkapsel, hård 8 mg, 16 mg och 24 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-06-22.

Indikationer

Galantamin Stada är indicerat för symtomatisk behandling av mild till måttligt svår demens av Alzheimertyp.

Kontraindikationer

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

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

Dosering

Dosering

Vuxna/ Äldre

Före behandlingsstart
Diagnosen sannolik demens av Alzheimer-typ ska fastställas i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Startdos
Den rekommenderade startdosen är 8 mg dagligen under 4 veckor.

Underhållsdos
Toleransen för och dosen av galantamin ska utvärderas regelbundet, helst inom 3 månader efter behandlingsstart. Därefter ska den kliniska nyttan av galantamin och hur väl patienten tolererar behandlingen utvärderas regelbundet i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer. Underhållsbehandling kan fortgå så

länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandlingen med galantamin. Utsättande av galantamin ska övervägas när ingen gynnsam effekt av galantaminbehandlingen längre noteras eller om patienten inte tolererar behandlingen.

Den initiala underhållsdosen är 16 mg dagligen och patienten ska stå på 16 mg dagligen under minst 4 veckor.

En ökning till underhållsdosen 24 mg dagligen ska övervägas på individuell basis efter utvärdering av behandlingen inkluderande bedömning av terapeutisk vinst och tolerabilitet.

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

Utsättande av behandling
Ingen reboundeffekt uppträder efter plötsligt utsättande av behandlingen (till exempel i samband med förberedelse för kirurgiskt ingrepp).

Byte till Galantamin Stada depotkapslar från galantamin tabletter eller galantamin oral lösning

Det rekommenderas att samma totala dagliga dos av galantamin administreras till patienten.
Patienter som byter till dosregim en gång dagligen bör ta sin sista dos av galantamin tabletter eller oral lösning på kvällen och börja med Galantamin Stada depotkapslar en gång dagligen följande morgon.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Plasmakoncentrationen av galantamin kan vara förhöjd hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt Farmakokinetik).
För patienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min behöver ingen dosjustering göras.
Galantamin är kontraindicerat hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mindre än 9 ml/min) (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt leverfunktion
Plasmakoncentrationen av galantamin kan vara förhöjd hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Farmakokinetik).

Baserat på farmakokinetisk simulering rekommenderas att patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7-9) börjar behandlingen med depotkapslar 8 mg en gång varannan dag, helst på morgonen, under 1 vecka. Därefter fortsätter patienten med 8 mg en gång dagligen under 4 veckor. Hos dessa patienter ska dygnsdosen inte överstiga 16 mg.

Hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score över 9), är galantamin kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

Dosjustering behöver inte göras hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning.

Annan samtidig behandling
Hos patienter som behandlas med potenta CYP2D6- eller CYP3A4-hämmare kan dosreduktion övervägas (se avsnitt Interaktioner).

Pediatrisk population
Det finns ingen relevant användning av galantamin för den pediatriska populationen.

Administreringssätt

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

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

Varningar och försiktighet

Typer av demens
Galantamin är indicerat för en patient med lätt till måttligt svår demens av Alzheimer-typ. Ingen gynnsam effekt av galantamin har påvisats hos patienter med andra typer av demens eller andra typer av minnesnedsättning. I två kliniska prövningar under 2 år med patienter med s.k. lindrig kognitiv störning (lindrigare typer av minnesnedsättning som inte uppfyller kriterierna för demens av Alzheimer-typ) kunde inga gynnsamma effekter av behandling med galantamin påvisas, varken ifråga om att fördröja utvecklingen av försämrad kognitiv förmåga eller i fråga om att förhindra klinisk utveckling av demens. Mortaliteten i galantamin-gruppen var signifikant högre än i placebogruppen; 14/1206 (1,4 %) patienter

behandlade med galantamin och 3/1022 (0,3 %) patienter behandlade med placebo. Dödsorsakerna varierade. Ungefär hälften av dödsfallen i galantamin-gruppen föreföll ha olika kärlrelaterade orsaker (hjärtinfarkt, stroke och plötslig död). Huruvida dessa fynd är relevanta för behandlingen av patienter med demens av Alzheimer-typ är okänt.

Ingen ökad mortalitet observerades i galantamingruppen i en randomiserad, placebokontrollerad långtidsstudie på 2 045 patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers sjukdom. Mortalitet en i placebogruppen var signifikant högre än i galantamingruppen. Hos patienter som fick placebo sågs 56/1 021 (5,5 %) dödsfall och hos patienter som fick galantamin sågs 33/1 024 (3,2 %) dödsfall (riskkvot och 95 % konfidensintervall 0,58 [0,37, 0,89]; p = 0,011).

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

Allvarliga hudreaktioner

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

Viktövervakning

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

Tillstånd som kräver försiktighet

Liksom andra kolinomimetika ska galantamin ges med försiktighet vid följande tillstånd:

Hjärtat

På grund av sin farmakologiska verkningsmekanism kan kolinomimetika ge upphov till vagotona effekter på hjärtfrekvens, inklusive bradykardi och alla typer av block av atrioventrikulärknutan (se avsnitt Biverkningar). Risken för sådana effekter är särskilt viktig att uppmärksamma hos patienter med ”sick sinus syndrom” eller andra supraventrikulära kardiella överledningsrubbningar eller hos patienter som har samtidig behandling med läkemedel som signifikant reducerar hjärtfrekvensen, såsom digoxin och betablockerare eller hos patienter med okorrigerad elektrolytstörning (t.ex. hyperkalemi, hypokalemi).

Försiktighet ska därför iakttas om galantamin ges till patienter med hjärtkärlsjukdom, t.ex. under perioden omedelbart efter en hjärtinfarkt, vid nydebuterat förmaksflimmer, hjärtblock av grad två eller högre, instabil angina pectoris eller hjärtsvikt, särskilt NYHA-klass III-IV.

Det har rapporterats om QTc-förlängning hos patienter som använder terapeutiska doser av galantamin och om *torsade de pointes* i samband med överdoser (se avsnitt Överdosering).

Galantamin bör därför användas med försiktighet hos patienter med förlängt QTc-intervall, hos patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet eller hos patienter med relevant redan existerande hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

I en sammanlagd analys av placebokontrollerade studier på patienter med demens av Alzheimer-typ som behandlades med galantamin sågs en ökad förekomst av vissa kardiovaskulära biverkningar (se avsnitt Biverkningar).

Magtarmkanalen
Patienter som löper ökad risk för att utveckla peptiska sår, till exempel patienter med anamnes på tidigare ulcussjukdom eller patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar, inklusive de som har samtidig behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), ska övervakas med avseende på symtom. Galantamin rekommenderas inte till patienter med gastrointestinal obstruktion eller patienter som nyligen genomgått gastrointestinal kirurgi.

Centrala och perifera nervsystemet
Krampanfall har rapporterats med galantamin (se avsnitt Biverkningar). Krampanfall kan även utgöra en manifestation av Alzheimers sjukdom. I sällsynta fall kan ökad kolinerg tonus förvärra Parkinson symtom.

I en sammanlagd analys av placebokontrollerade studier på patienter med demens av Alzheimer-typ som behandlades med galantamin observerades cerebrovaskulära händelser i sällsynta fall (se avsnitt Biverkningar). Detta bör beaktas om galantamin ges till patienter med cerebrovaskulär sjukdom.

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

Njurar och urinvägar
Behandling med galantamin rekommenderas inte till patienter med urinvägsobstruktion eller till patienter som genomgått blåskirurgi.

Kirurgiska och medicinska åtgärder
Eftersom galantamin är ett kolinomimetikum är det troligt att läkemedlet ger upphov till förstärkt muskelrelaxerande effekt av succinylcholintyp under narkos, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner
På grund av sin verkningsmekanism ska galantamin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika (t.ex. ambenon, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin eller systemiskt givet pilokarpin). Galantamin kan ha antagonistisk effekt mot antikolinerga läkemedel. Om antikolinerg medicinering med t.ex. atropin avbryts plötsligt finns risk att effekten av galantamin stegras. Som förväntat vid behandling med kolinomimetika är farmakodynamiska interaktioner tänkbara med läkemedel som signifikant minskar hjärtfrekvensen; som digoxin, betablockerare, vissa kalciumantagonister och amiodaron. Försiktighet ska iakttagas med läkemedel som kan orsaka *torsades de pointes*. I sådana fall bör EKG övervägas.

Eftersom galantamin är ett kolinomimetikum är det troligt att läkemedlet ger upphov till förstärkt muskelrelaxerande effekt av succinylcholintyp under narkos, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

Farmakokinetiska interaktioner

Galantamin elimineras via ett flertal metabolismvägar och via njurarna. Risken för kliniskt relevanta interaktioner är liten, men sådana kan förekomma hos enstaka individer.
Samtidig tillförsel av föda minskar absorptionshastigheten av galantamin men påverkar inte graden av absorption. Det rekommenderas att Galantamin Stada tas tillsammans med föda för att minimera de kolinerga biverkningarna.

Effekt av andra läkemedel på metabolismen av galantamin

Formella läkemedelsinteraktionsstudier visar en ökning av biotillgängligheten av galantamin med cirka 40 % vid samtidig behandling med paroxetin (en potent hämmare av CYP2D6) samt med 30 % respektive 12 % vid samtidig behandling med ketokonazol och erytromycin (båda hämmare av CYP3A4). Under inledningsfasen av behandling med potenta hämmare av CYP2D6 (t.ex. kinidin, paroxetin eller fluoxetin) eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol eller ritonavir) kan patienterna därför uppleva en ökad förekomst av kolinerga biverkningar, framförallt illamående och kräkningar. Under sådana omständigheter kan en minskning av underhållsdosen av galantamin övervägas på basis av toleransen (se Dosering).
Memantin, en N-metyl-D-aspartat- (NMDA) receptorantagonist, vid en dos på 10 mg en gång dagligen i 2 dagar, följt av 10 mg två

gånger dagligen i 12 dagar, hade ingen effekt på farmakokinetiken hos galantamin (i form av galantamin depotkapslar 16 mg en gång dagligen) vid jämviktskoncentration.

Effekt av galantamin på andra läkemedels metabolism
Terapeutiska doser av galantamin 24 mg/dag hade ingen effekt på kinetiken för digoxin, även om farmakodynamiska interaktioner kan inträffa (se även Farmakodynamiska interaktioner).
Terapeutiska doser av galantamin 24 mg/dag hade ingen effekt på kinetiken eller protrombintiden för warfarin.

Graviditet

Det saknas klinisk data från behandling av gravida kvinnor med galantamin. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se Prekliniska uppgifter). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

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

Fertilitet

Effekten av galantamin på human fertilitet har inte utvärderats.

Trafik

Galantamin har liten till måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Symtom som yrsel och dåsighet kan förekomma, särskilt under de första veckorna efter påbörjad behandling.

Biverkningar

Tabellen nedan visar data som erhållits med galantamin i sju placebo-kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar (N = 6 502), fem öppna kliniska studier (n = 1454), och från spontanrapportering efter marknadsföring. De vanligaste biverkningarna som rapporterats var illamående (21 %) och kräkningar (11 %). De uppträdde oftast under titreringsfasen, varade mindre än en vecka i de flesta fall och de flesta patienterna drabbades bara av en episod. Förskrivning av antiemetika och adekvat vätskeintag kan vara lämpligt i dessa fall.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning var säkerhetsprofilen för galantamin depotkapslar en gång om dagen av liknande slag och frekvensindelning som säkerhetsprofilen för tabletter.

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

Organsystem	**Biverkningsfrekvens**			
	Mycket vanliga	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**
Immunsystemet			Hypersensitivitet	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Uttorkning	
Psykiska störningar		Hallucinationer; Depression	Syn-hallucinationer;	

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
			Hörsel-hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet		Synkope; Yrsel; Tremor; Huvudvärk; Dåsighet; Letargi	Parestesi; Dysgeusi; Hypersomni, Krampanfall*	
Ögon			Dimsyn	
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat		Bradykardi	Supraventrikulär extrasystole; Atrioventrikulär block grad 1; Sinus-bradykardi; Palpitationer	Komplett atrio-ventrikulär block
Blodkärl		Hypertension	Hypotension; Flushing	
Magtarmkanalen	Kräkningar; Illamående	Buksmärtor;	Ulkningar	

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
		Buksmärtor i övre magtarm-kanalen; Diarré; Dyspepsi Obehagskänsla i buken		
Lever och gallvägar				Hepatit
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros	Stevens-Johnsons syndrom; Akut generaliserad exantematös pustulos; Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskel-spasmer	Muskelsvaghet	
Allmänna symtom och/eller		Trötthet; Asteni; Sjukdomskänsla		

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
symtom vid administrerings-stället				
Undersökningar		Viktminskning	Förhöjda leverenzym-värden	
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer		Fall; Laceration		

* Klassrelaterade effekter rapporterade för demensläkemedel av typen acetylkolinesterashämmare innefattar kramper/krampanfall (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom

Statusfynd och symtom vid signifikant överdos av galantamin kan antas likna de som uppträder vid överdos av andra kolinomimetika. Dessa effekter drabbar vanligtvis centrala nervsystemet, parasympatiska nervsystemet och den neuromuskulära förbindelsen. Förutom muskelsvaghet eller fascikulationer, kan vissa eller samtliga av tecknen på kolinerg kris uppträda: kraftigt illamående, kräkningar, gastrointestinala kramper, salivation, tårflöde, urinavgång, faecesavgång, svettning, bradykardi, hypotension, kollaps och konvulsion. Ökad muskelsvaghet i kombination med hypersekretion i trachea och bronkospasm kan leda till livshotande andningssvårigheter.

Efter introduktion på marknaden har det kommit in rapporter angående *torsades de pointes*, QT-förlängning, bradykardi, ventrikulär takykardi samt kortvarig medvetslöshet i samband med oavsiktliga överdoser av galantamin. I ett fall där dosen var känd, intogs åtta 4 mg-tabletter (32 mg totalt) på en dag.

Ytterligare två fall med oavsiktligt intag av 32 mg (illamående, kräkningar och muntorrhet; illamående, kräkningar och substernal bröstsmärta) och ett fall av 40 mg (kräkningar) resulterade i kortare sjukhusvistelse för observation med fullständig återhämtning. En patient med anamnes med hallucinationer under de senaste två åren ordinerades 24 mg/dag och fick av misstag 24 mg två gånger per dag under 34 dagar och utvecklade då hallucinationer som krävde sjukhusvistelse. En annan patient som ordinerades 16 mg/dag av den orala lösningen, intog av misstag 160 mg (40 ml) och upplevde en timme efter intaget svettning,

kräkningar, bradykardi, och svimningskänsla, vilket ledde till sjukhusvård. Hans symtom försvann inom 24 timmar.

Behandling

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

Eftersom riktlinjer för behandling av överdos ständigt uppdateras rekommenderas kontakt med till exempel Giftinformationscentralen för att inhämta de senaste rekommendationerna avseende behandling vid överdosering.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Galantamin som är en tertiär alkaloid, är en selektiv, kompetitiv och reversibel hämmare av acetylkolinesteras. Galantamin förstärker dessutom acetylkolinets egeneffekt på nikotinreceptorer, sannolikt genom att binda till ett allosteriskt bindningsställe på receptorn. Som resultat av detta kan en ökad aktivitet i det kolinerga system erhållas hos patienter med demens av Alzheimertyp, associerad med förbättrad kognitiv funktion.

Kliniska studier

Galantamin utvecklades ursprungligen som tabletter med dosering två gånger dagligen. Effektiva doser i placebokontrollerade kliniska prövningar, med en duration av 5-6 månader, var 16, 24 och 32 mg dagligen. Av dessa bedömdes doserna 16 och 24 mg dagligen ha bästa nytta/risk-förhållandet, och är därmed rekommenderade

underhållsdoser. Effekten av galantamin har visats med hjälp av skattningsskalor som mäter sjukdomens tre huvudsakliga symtomkomplex samt med en global skala: ADAS-cog/11 (prestationsbaserat mått på kognitiva funktioner), DAD och ADCS-ADL-skala (mätningar av basala och mer målinriktade ADL-aktiviteter), Neuropsychiatric Inventory (NPI, en skala som mäter beteendestörningar) och CIBIC-plus (global bedömning av en oberoende läkare som baseras på klinisk intervju med patient och vårdgivare).

Sammansatt responderanalys baserad på minst 4 poängs förbättring på ADAS-cog/11 i förhållande till baseline och CIBIC-plus oförändrad eller förbättrad (1-4) och DAD/ADL-score oförändrad eller förbättrad, se tabell nedan

Minst 4 poängs förbättring på ADAS-cog/11 jämfört med baslinje och CIBIC-plus Oförändrad+Förbättrad								
Behandling	Förändring i DAD ≥0 GAL-USA-1 och GAL-INT-1 (månad 6)				Förändring i ADCS/ADL Inventory ≥0 GAL-USA-10 (månad 5)			
	n	n (%) av behandlings-svar	Jämförelse med placebo		n	n (%) av behandlings-svar	Jämförelse med placebo	
			Diff (95 % CI)	p-värde†			Diff (95 % CI)	p-värde†
Klassisk ITT#								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003

Minst 4 poängs förbättring på ADAS-cog/11 jämfört med baslinje och CIBIC-plus Oförändrad+Förbättrad								
Gal 16 mg/dag								
Gal 24 mg/dag	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
*Traditionellt LOCF**								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
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 avseende skillnad mot placebo. * LOCF: Senaste observation överförd (Last Observation Carried Forward).								

Effekten hos galantamin depotkapslar studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie, GAL-INT-10, med dosökning var 4:e vecka och en flexibel doseringsregim med 16 eller 24 mg/dag under en behandlingsperiod på 6 månader. Galantamin tabletter (med omedelbar frisättning) (Gal-IR) ingick som positiv kontroll. Effekten utvärderades med skattningsskalorna ADAS-cog/11 och CIBIC-plus

som primära effektparametrar och skalorna ADCS-ADL och NPI som sekundära. Galantamin depotkapslar (Gal-PR) visade statistiskt signifikanta förbättringar på ADAS-cog/11 men inte på CIBIC-plus, jämfört med placebo. Förbättringen på ADCS-ADL vecka 26 var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

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

GAL-INT-10	**Placebo**	**Gal-IR†**	**Gal-PR***	**p-värde (Gal-PR* mot Placebo)**
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Sammansatt respons: n (%)	20 (8.2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0.008
† Tabletter (med omedelbar frisättning) (Immediate-release tablets) * Depotkapslar (Prolonged-release capsules)				

Vaskulär demens eller Alzheimers sjukdom med cerebrovaskulär sjukdom

Resultaten från en 26-veckors dubbelblind, placebokontrollerad prövning, i vilken patienter med vaskulär demens och patienter med Alzheimers sjukdom och samtidig cerebrovaskulär sjukdom (”blanddemens”) inkluderades, visar att galantamins symtomatiska effekt bibehålls vid behandling av patienter med Alzheimers

sjukdom och samtidig cerebrovaskulär sjukdom (se avsnitt Varningar och försiktighet). I en subgruppsanalys i efterhand visades ingen statistiskt signifikant effekt i undergruppen patienter med enbart vaskulär demens.

I en andra 26-veckors placebokontrollerad prövning på patienter med trolig vaskulär demens påvisades ingen klinisk nytta med behandling med galantamin.

Farmakokinetik

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

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen är 175 l. Graden av plasmaproteinbindning är låg, 18 %.

Metabolism

Upp till 75 % av galantamindosen elimineras via metabolism. *In vitro*-studier indikerar att CYP2D6 är involverat i bildandet av O-desmetylgalantamin och CYP3A4 är involverat i bildandet av N-oxidgalantamin. Utsöndringen av total radioaktivitet i urin och feces skilde sig inte åt mellan långsamma och snabba metaboliserare av CYP2D6. Oförändrat galantamin och dess glukuronid svarade för huvuddelen av radioaktiviteten i plasmaprover från långsamma och snabba metaboliserare. Ingen av de aktiva metaboliterna av galantamin (norgalantamin, O-desmetylgalantamin och O-desmetyl-norgalantamin) kunde detekteras i sin okonjugerade form i plasma från långsamma och snabba metaboliserare efter en engångsdos. Norgalantamin kunde detekteras i plasma från patienter efter upprepad dosering, men utgjorde inte mer än 10 % av galantaminnivåerna. *In vitro*-studier indikerade att den hämmande potentialen av galantamin avseende de huvudsakliga formerna av humant cytokrom P450 är mycket låg.

Eliminering

Koncentrationen av galantamin i plasma sjunker bi-exponentiellt med en terminal halveringstid i storleksordningen 8-10 timmar hos friska individer. Oralt clearance hos målpopulationen är cirka 200 ml/min med en variabilitet mellan individer på cirka 30 % beräknat från populationsanalys med tabletter med omedelbar frisättning. Sju dagar efter en enstaka peroral dos på 4 mg ^{3}H-galantamin

återfinns 90-97 % av radioaktiviteten i urinen och 2,2 - 6,3 % i feces. Efter intravenös infusion och peroral tillförsel utsöndras 18-22 % av dosen som oförändrat galantamin i urinen efter 24 timmar med ett renal clearance på 68,4 + 22,0 ml/min, vilket utgör 20-25 % av total plasmaclearance.

Doslinjäritet

De farmakokinetiska egenskaperna för galantamin i galantamin depotkapslar är proportionerliga mot dosen inom det studerade dosintervallet 8 mg till 24 mg en gång dagligen hos äldre och yngre patienter.

Egenskaper hos patienter med Alzheimers sjukdom

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en studie på individer med nedsatt njurfunktion observeras att eliminering av galantamin minskar med minskande kreatininclearance. Jämfört med Alzheimerpatienter är de högsta

och lägsta plasmakoncentrationerna inte förhöjda hos patienter med kreatininclearance >9 ml/min. Därför förväntas ingen ökad frekvens av biverkningar och ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Dosering).

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

Förhållandet mellan farmakokinetik och farmakodynamik
Ingen uppenbar korrelation mellan genomsnittliga plasmakoncentrationer och effektparametrar (dvs. förändring i ADAS-cog/11 och CIBIC-plus vid månad 6) observerades i stora Fas III-prövningar med en dosregim på 12 och 16 mg två gånger dagligen.

Plasmakoncentrationen hos patienter som drabbats av syncope var inom samma område som hos andra patienter med samma dosering.

Illamående har visats korrelera med högre maximala plasmakoncentrationer (se avsnitt Interaktioner).

Prekliniska uppgifter

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll (depottablett)
Cellulosa, mikrokristallin
Hypromellos
Etylcellulosa
Magnesiumstearat

Kapselhöljet
8 mg:
Gelatin
Titandioxid (E171)

16 mg:
Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

24 mg:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)
Erytrosin (E127)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depotkapsel, hård.

8 mg: Ogenomskinliga, vita, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande en rund bikonvex depottablett på 8 mg.
16 mg: Ogenomskinliga, ljusrosa, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande två runda bikonvexa depottabletter på 8 mg.
24 mg: Ogenomskinliga, orange, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande tre runda bikonvexa depottabletter på 8 mg.

Förpackningsinformation

Depotkapsel, hård 8 mg Ogenomskinliga, vita, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande en rund bikonvex depottabletter på 8 mg.
30 kapsel/kapslar blister, 458:70, F
300 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF
Depotkapsel, hård 16 mg Ogenomskinliga, ljusrosa, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande två runda bikonvexa depottabletter på 8 mg.
30 kapsel/kapslar blister, 316:75, F
84 kapsel/kapslar blister, 573:50, F
300 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF
Depotkapsel, hård 24 mg Ogenomskinliga, orange, storlek 2, hårda gelatin kapslar innehållande tre runda bikonvexa depottabletter på 8 mg.
30 kapsel/kapslar blister, 827:70, F
84 kapsel/kapslar kalenderförpackning, 450:50, F
300 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF