

Reminyl®

M R F

Janssen

Oral lösning 4 mg/ml
(klar, färglös)

Läkemedel mot demens

Aktiv substans:

Galantamin

ATC-kod:

N06DA04

Läkemedel från Janssen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-11-25.

Indikationer

Reminyl är indicerat för symtomatisk behandling av mild till måttligt svår demens av Alzheimerstyp.

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

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 (4 mg två gånger 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 (8 mg två gånger dagligen) och patienten ska stå på 16 mg dagligen under minst 4 veckor.

En ökning till underhållsdosen 24 mg dagligen (12 mg två gånger 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).

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 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 4 mg en gång dagligen, helst på morgonen, under minst 1 vecka. Därefter ska patienten fortsätta med 4 mg två gånger dagligen under minst 4 veckor. Hos dessa patienter ska dygnsdosen inte överstiga 8 mg två gånger dagligen.

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 en pediatrisk population.

Administreringssätt

Reminyl oral lösning ska ges två gånger dagligen, helst tillsammans med morgon- och kvällsmål. Se till att vätskeintaget är tillräckligt under behandlingen (se avsnitt Biverkningar).

Varningar och försiktighet

Typer av demens

Reminyl är indicerat för patienter 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 galantamingruppen var signifikant högre än i placebogruppen; 14/1 206 (1,4 %) patienter behandlade med galantamin och 3/1 022 (0,3 %) patienter behandlade med placebo. Dödsorsakerna varierade. Ungefär hälften av dödsfallen i galantamingruppen 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. Mortaliteten 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 Reminyl (se avsnitt Biverkningar). Patienterna bör informeras om tecknen på allvarliga hudreaktioner och att användning av Reminyl 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 inkommit rapporter om QTc-förlängning hos patienter som använder terapeutiska doser av galantamin samt om torsade de pointes i samband med överdoser (se avsnitt Överdoser). Galantamin ska därför användas med försiktighet till patienter med förlängning av QTc-intervallet, patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet, eller till patienter med relevant befintlig 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. En ökning av kolinerg tonus kan förvärra symtom relaterade till extrapyramidala störningar (se avsnitt Biverkningar).

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, bröstorg 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.

Hjälpämnen i Reminyl oral lösning

Reminyl oral lösning innehåller metylparahydroxibesoat och propylparahydroxibensoat vilka kan orsaka, eventuellt fördröjda, allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 6 ml Reminyl 4 mg/ml lösning (motsvarar den maximala dosen Reminyl per dag), d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 iakttas 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 Reminyl 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, 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 avsnitt Dosering).

Memantin, en N-metyl-D-aspartat-(NMDA) receptorantagonist hade ingen effekt på farmakokinetiken hos galantamin (i form av Reminyl depotkapslar 16 mg en gång dagligen) vid jämviktskoncentration, vid en dos på 10 mg en gång dagligen i 2 dagar följt av 10 mg två gånger dagligen i 12 dagar.

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 data från behandling av gravida kvinnor med galantamin. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se

avsnitt 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 en liten eller 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 reflekterar data som insamlats med Reminyl i åtta placebo-kontrollerade, dubbelblinda kliniska studier (n=6 502), fem öppna kliniska studier (n=1 454) 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.

Frekvensindelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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; Hörsel-hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet		Syncope; Yrsel; Tremor; Huvudvärk; Dåsighet; Letargi	Parestesi; Dysgeusi; Hypersomni; Krampanfall*; Extrapyramidal störning	
Ögon			Dimsyn	
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat		Bradykardi	Supraventrikulär extrasystole; Atrioventrikulär block grad 1; Sinus-bradyk	Komplett atrioventrikulär block

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
			ard; Palpitationer	
Blodkärl		Hypertension	Hypotension; Flushing	
Magtarmkanalen	Illamående; Kräkningar	Buksmärtor; Buksmärtor i övre magtarm-kanalen; Diarré; Dyspepsi; Obehagskänsla i buken	Ulkningar	
Lever och gallvägar				Hepatit
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros	Stevens-Johnson syndrom; Akut generaliserad exantematös pustulos; Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Muskelsvagh	

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		Trötthet; Asteni; Sjukdomskänsla		
Undersökningar		Viktminskning	Förhöjda leverenzymvärden	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		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

Överdoser

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 sjukhusvård. 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 egen effekt på nikotinreceptorer, sannolikt genom att binda till ett allosteriskt bindningsställe på receptorn. Som resultat av detta kan en ökad aktivitet i det kolinerga systemet erhållas hos patienter med demens av Alzheimerstyp, associerad med förbättrad kognitiv funktion.

Kliniska studier

De doser av galantamin som befunnits vara effektiva 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. Galantamins effekt har visats med hjälp av skattningsskalor som mäter sjukdomens tre huvudsakliga symtomkomplex samt med en global skala: ADAS-Cog (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).

Sammanfattad 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 baseline och CIBIC-plus Oförändrad+Förbättrad							
	Förändring i DAD ≥ 0 GAL-USA-1 och GAL-INT-1 (månad 6)				Förändring i ADCS/ADL Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (månad 5)			
			Jämförelse med placebo				Jämförelse med placebo	
		n (%) av				n (%) av		

	N	behandlings- svar	Diff (95%CI)	P-värde [†]	N	behandlings- svar	Diff (95%CI)	P-värde [†]
Behandling								
<i>Klassisk ITT</i>								
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
<i>Traditionell LOCF*</i>								
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).								

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 (pK_a 8,2). Den är något lipofil och har en fördelningskoefficient ($\log P$) mellan n-oktanol/bufferlösning (pH 12) på 1,09. Lösligheten i vatten (pH 6) är 31 mg/ml. Galantamin har tre kirala 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

Absorptionen är snabb med ett t_{max} på cirka 1 timme för både tabletter och lösning tillförda peroralt. Den absoluta biotillgängligheten av galantamin är hög, $88,5 \pm 5,4$ %. Föda

fördröjer absorptionen och minskar $C_{\max}$ med ungefär 25 %, utan att påverka graden av absorption (AUC).

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 faeces 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 7-8 timmar hos friska individer. Oralt clearance hos målpopulationen är cirka 200 ml/min med en variabilitet mellan individer på cirka 30% beräknat från populationsanalys. Sju dagar efter en enstaka peroral dos på 4 mg ³H-galantamin återfinns 90-97% av radioaktiviteten i urinen och 2,2-6,3% i faeces. Efter intravenös infusion och peroral tillförsel utsöndras 18-22% av dosen som oförändrat galantamin i urinen efter 24 timmar med ett renal clearance på $68,4 \pm 22,0$ ml/min, vilket utgör 20-25% av total plasmaclearance.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter upprepad peroral tillförsel av 12 och 16 mg galantamin tabletter två gånger dagligen fluktuerade genomsnittligt lägsta och högsta plasmakoncentration mellan 29-97 ng/ml och 42-137 ng/ml. Farmakokinetiken för galantamin är linjär i doseringsintervallet 4-16 mg två gånger dagligen. Hos patienter som tar 12 eller 16 mg två gånger dagligen sågs ingen ackumulation av galantamin mellan månad 2 och 6.

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. Clearance hos kvinnor är 20 % lägre än hos män, baserat på farmakokinetiska populationsanalyser. Inga större effekter av ålder i sig eller ras föreligger för galantamin-clearance. Galantamin-clearance 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-Cog11 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 upprepado dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet.

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml oral lösning innehåller 4 mg galantamin (som hydrobromid).

Hjälpämnen med känd effekt: metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat.

Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E218)

Propylparahydroxibensoat (E216)

Sackarinnatrium

Natriumhydroxid

Renat vatten

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Galantamin

Miljörisk: Användning av galantamin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Galantamin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Galantamin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.004417510611 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = total actual API sales in Sweden for the most recent year
32.244603 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2022) was distributed by IQVIA in 2023)

$$R = 0$$

$$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 10 \cdot 10^6$$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference VI)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference VI)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (guideline e.g. OECD 201):

Green algae (*Selenastrum capricornutum*) [Reference I]:

$E_b C_{50}$ 72 h (biomass) > 100 mg/L

$NOEC_b$ (biomass) = 10 mg/L

$E_r C_{50}$ 72 h (growth) > 100 mg/L

$NOEC_r$ (growth) = 32 mg/L

Crustacean (Daphnia magna) (water-flea) (guideline e.g. OECD 211):

Acute toxicity

Acute Toxicity to water-flea (*Daphnia magna*) [Reference III]:

EC_{50} 48 h (immobilization) = 0.44 mg/L

Chronic toxicity

Not available

Fish:

Acute toxicity

Acute toxicity to zebra fish (*Brachydanio rerio*) (guideline e.g. OECD 203) [Reference II]:

LC_{50} 96 h (Mortality) = 32 mg/L

NOEC (Mortality) = 10 mg/L

Chronic toxicity

Not available

Other ecotoxicity data:

Activated sludge respiration inhibition test (guideline e.g. OECD 209) [Reference IV]:

EC_{50} 3 h > 1000 mg/L

NOEC = 286 mg/L

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest $EC_{50}/1000$, where 1000 is the assessment factor used. EC_{50} for *Daphnia magna* (0.44 mg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$PNEC = 0.44 \text{ mg/L} / 1000 = 0.44 \mu\text{g/L}$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.004417510611 \mu\text{g/L} / 0.44 \mu\text{g/L} = 0.010039797$ i.e.

$PEC/PNEC \leq 0.1$

Since $PEC/PNEC \leq 0.1$, Galantamine Hydrobromide has been considered to result in insignificant environmental risk.

Conclusion for environmental risk:

Use of Galantamine Hydrobromide has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation

Biotic degradation

Ready biodegradation

Galantamine Hydrobromide is not readily biodegradable in a biodegradability test according to OECD No. 301 F: "Manometric respirometry test" [Reference V].

On the basis of the titration results can be concluded that Galantamine Hydrobromide is not readily biodegradable, since the pass level of 60% was not reached after an exposure period of 28 days. Consequently, the medicine is potentially persistent.

Simulation studies:

-

Conclusion for degradation:

Galantamine Hydrobromide is potentially persistent.

Abiotic degradation

Hydrolysis: -

Photolysis: -

Bioaccumulation

Partition coefficient octanol/water [Reference VII]:

Log P = 1,39

Predicted value.

Method: ALOGPS 2.1

Bioconcentration factor (BCF):

No data available.

Conclusion for bioaccumulation: Galantamine Hydrobromide has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

-

PBT/vPvB assessment

	PBT-criteria	Results for Galantamine Hydrobromide
P	DT ₅₀ freshwater > 40 days or DT ₅₀ sediment > 120 days	-
B	BCF > 2000 or log P _{ow} < 4	Log P = 1,39
T	Chronic NOEC < 0.01 mg/L or CMR or endocrine disrupting	NOEC _{algae} = 10 mg/L

The PBT-criteria are not fulfilled. Therefore, Galantamine Hydrobromide is not considered a PBT-substance.

References

- I. Batscher R., Galantamine HBR (R0113675): Toxicity to *Scenedesmus subpicatus* in a 72-Hour Algal Growth Inhibition Test; RCC Study No. A35111; Janssen Study No. RMD706; February 6, 2006.
- II. Batscher R., Galantamine HBR (R0113675): Acute Toxicity to Zebra Fish (*Brachydanio rerio*) in a 96-Hour Static Test; RCC Study No. A35133; Janssen Study No. RMD707; February 6, 2006.
- III. Woensel M., Van Baelen S., Vos E., The Acute Toxicity of Galantamine HBr (R113675) In The Water-Flea *Daphnia magna*; Janssen Study No. ASKD1/0007. January 19, 1998.
- IV. Büche C., Galantamine HBR (R0113675): Toxicity to Activated Sludge in a Respiration Inhibition Test; RCC Study No. A35155; Janssen Study No. RMD708; March 2, 2006.
- V. Van Baelen S., Vos E., Woensel M., The Biodegradability of Galantamine HBr (R113675) CO₂ Evolution Test; Janssen Study No. BDAS/0074. November 25, 1997.
- VI. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- VII. The Human Metabolome Database (HMDB), HMDB0014812 Human Metabolome Database: Showing metabocard for Galantamine (HMDB0014812)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Bruten förpackning är hållbar i 3 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

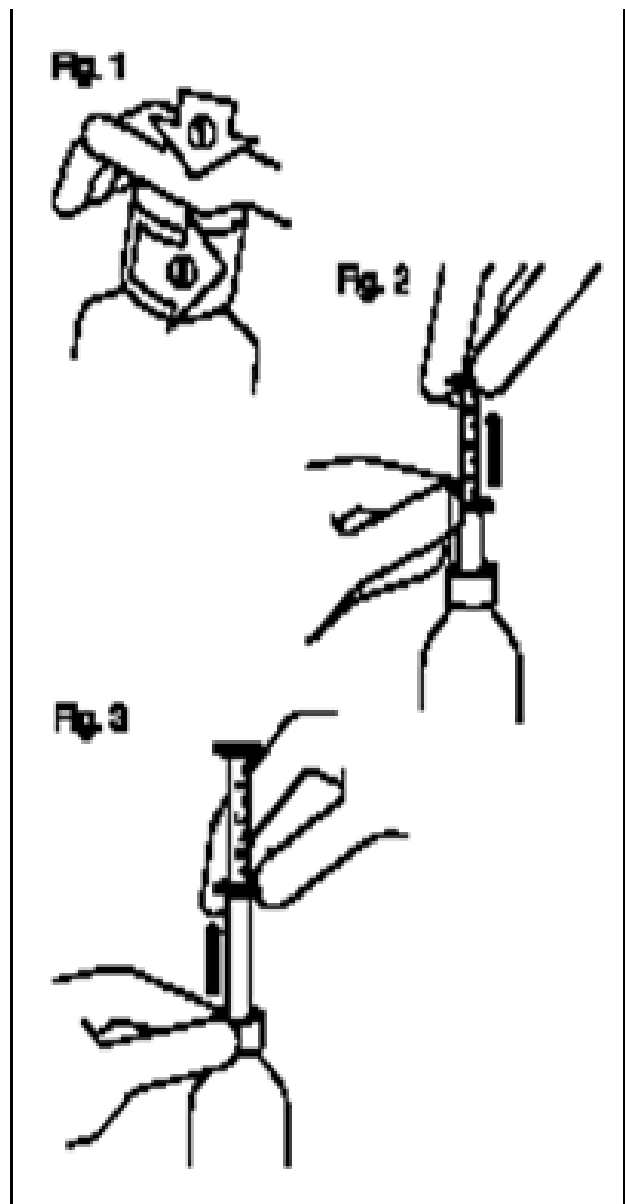
Öppnande av flaskan och användning av pipetten:

Figur 1: Flaskan har barnsäkert lock som öppnas på följande sätt:

- Håll skruvlocket nedtryckt och skruva moturs.
- Avlägsna locket.

Figur 2: För ner pipetten i flaskan. Håll fast den nedre ringen och drag den övre ringen upp till markeringen för önskat antal milliliter.

Figur 3: Behåll greppet om den nedre ringen och drag ut hela pipetten ur flaskan.



Töm pipetten på dess innehåll i
alkoholfri dryck genom att trycka
den övre ringen nedåt.
Drick genast.

Stäng flaskan och skölj pipetten
med lite vatten.

Förpackningsinformation

Oral lösning 4 mg/ml klar, färglös
100 milliliter flaska, 1223:93, F