

Reminyl®

M R F

Janssen

Depotkapsel, hård 8 mg

(Vita, ogenomskinliga, hårda gelatinkapslar storlek 4 märkta "G8" innehållande vita eller benvita korn)

Läkemedel mot demens

Aktiv substans:

Galantamin

ATC-kod:

N06DA04

Läkemedel från Janssen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Reminyl® depotkapsel, hård 8 mg, 16 mg och 24 mg

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 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

Vuxna/Äldre

Före behandlingsstart

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

Upptrappningsförpackningen (8 mg + 16 mg) är endast avsedd för att inleda behandlingen (startdos samt initial underhållsdos) och är inte lämplig för fortsatt dositrering eller underhållsbehandling. De individuella styrkorna 8 mg, 16 mg och 24 mg finns tillgängliga för fortsatt dositrering eller underhållsbehandling.

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 Reminyl depotkapslar från Reminyl tabletter eller Reminyl 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 Reminyl tabletter eller oral lösning på kvällen och börja med Reminyl depotkapslar en gång dagligen följande morgon.

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 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).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av galantamin för en pediatrik population.

Administreringssätt

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

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 galantamin -gruppen 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 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. 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 depotkapslar

Reminyl depotkapslar innehåller sackaros. Patienter med sällsynta ärftliga problem som fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel.

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 medicineringsmedel som 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 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 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.

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

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
Immunsystem			Hypersensitivitet	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Uttorkning	
Psykiska störningar		Hallucinationer; Depression	Synhallucinationer; Hörselhallucinationer	
Centrala och perifera		Syncope; Yrsel;	Parestesi; Dysgeusi;	

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
nervsystemet		Tremor; Huvudvärk; Dåsighet; Letargi	Hypersomni; Krampanfall*; Extrapyramidal störning	
Ögon			Dimsyn	
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat		Bradykardi	Supraventrikulär extrasystole; Atrioventrikulär block grad 1; Sinus-bradykardi; Palpitationer	Komplett atrioventrikulär block
Blodkärl		Hypertension	Hypotension; Flushing	
Magtarmkanalen	Illamående; Kräkningar	Buksmärtor; Buksmärtor i övre magtarmkanalen; Diarré; Dyspepsi; Obehagskänsla i buken	Ulkningar	
				Hepatit

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
Lever och gallvägar				
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros	Stevens-Johnsons syndrom; Akut generaliserad exantematös pustulos; Erythema multiforme
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Muskelspasmer	Muskelsvaghet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrations-stället		Trötthet; Asteni; Sjukdomskänsla		
Undersökningar		Viktminskning	Förhöjda leverenzymvärden	
Skador och förgiftningar och		Fall; Laceration		

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
behandlingskomplikationer				

* 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

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

Reminyl 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).

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:

Behan dning	Minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog/11 jämfört med ba seline 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	n (%) av behand lings- svar	Diff (95%CI)	P-värd e [†]	N	n (%) av behand lings- svar	Diff (95%CI)	P-värd e [†]
Klassis k ITT [#]								
Placeb o	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/da g	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003

Gal 24 mg/dag	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,00 1	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
Traditionell 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)	<0,00 1	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 Reminyl 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. Reminyl 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. Reminyl 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.

Sammanfattning responderanalys vecka 26 baserad på minst 4 poängs förbättring från baseline för ADASCog/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)	
Sammanfatt 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 (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

Den absoluta biotillgängligheten av galantamin är hög, $88,5 \pm 5,4\%$. Reminyl depotkapslar är bioekvivalenta med tablettorna 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 tablettorna. 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 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 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 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 njurclearance på $68,4 \pm 22,0$ ml/min, vilket utgör 20-25% av total plasmaclearance.

Linjäritet/icke-linjäritet

De farmakokinetiska egenskaperna för galantamin i Reminyl 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 populationsanalyser. 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 upprepade 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

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).

Hjälpämne med känd effekt:

8 mg kapsel: 59 mg sackaros

16 mg kapsel: 117 mg sackaros

24 mg kapsel: 176 mg sackaros

Förteckning över hjälpämnen

Depotpellets

Dietylfталat

Etylcellulosa

Hypromellos
Makrogol 400
Majsstärkelse
Sackaros

Kapselhöljet

Gelatin
Titandioxid (E171)

16 mg-kapseln innehåller också röd järnoxid (E172)
24 mg-kapseln innehåller också röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)

Kapselns märkning (tryckfärgen)

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)

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]:

$EC_{50} \text{ 3 h} > 1000 \text{ mg/L}$

$NOEC = 286 \text{ mg/L}$

$PNEC (\mu\text{g/L}) = \text{lowest } EC_{50} / 1000$, 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)

$PEC/PNEC = 0.004417510611 \mu\text{g/L} / 0.44 \mu\text{g/L} = 0.010039797 \text{ i.e.}$
 $PEC/PNEC \leq 0.1$

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 _o w < 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

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Depotkapsel, hård 8 mg Vita, ogenomskinliga, hårda gelatinkapslar storlek 4 märkta "G8" innehållande vita eller benvita korn
28 kapsel/kapslar blister, 458:78, F
300 kapsel/kapslar burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk), *tillhandahålls ej*

Depotkapsel, hård 16 mg Rosa, ogenomskinliga, hårda gelatinkapslar storlek 2 märkta "G16" innehållande vita eller benvita korn
28 kapsel/kapslar blister, 367:22, F
84 kapsel/kapslar blister, 979:64, F
300 kapsel/kapslar burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk), *tillhandahålls ej*

Depotkapsel, hård 24 mg Ljusbruna, ogenomskinliga, hårda gelatinkapslar storlek 1 märkta "G24" innehållande vita eller benvita korn
28 kapsel/kapslar blister, 829:87, F
84 kapsel/kapslar blister, 979:69, F
300 kapsel/kapslar burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk), *tillhandahålls ej*