

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Galantamin Sandoz 8 mg depotkapslar, hårda

Galantamin Sandoz 16 mg depotkapslar, hårda

Galantamin Sandoz 24 mg depotkapslar, hårda

2 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).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, hård (depotkapsel)

8 mg: ogenomskinliga, vita, hårda gelatinkapslar storlek 2, innehållande en rund bikonvex tablett.

16 mg: ogenomskinliga, beiga, hårda gelatinkapslar storlek 2, innehållande två runda bikonvexa tabletter.

24 mg: ogenomskinliga, orange, hårda gelatinkapslar storlek 2, innehållande tre runda bikonvexa tabletter.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Galantamin Sandoz är indicerat för symtomatisk behandling av mild till måttligt svår demens av Alzheimer-typ.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna/Äldre

Före behandlingsstart

Diagnosen sannolik demens av Alzheimer-typ skall fastställas i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer (se avsnitt 4.4).

Startdos

Den rekommenderade startdosen är 8 mg galantamin/dag under 4 veckor.

Underhållsdos

Toleransen för och dosen av galantamin ska utvärderas regelbundet, helst inom tre 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 galantamin dagligen och patienten skall stå på 16 mg dagligen under minst 4 veckor.

En ökning till underhållsdosen 24 mg galantamin 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 re-bouneffekt uppträder efter plötsligt utsättande av behandlingen (till exempel i samband med förberedelse för kirurgiskt ingrepp).

Byte till Galantamin Sandoz-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 galantamin-tabletter eller oral lösning på kvällen och börja med Galantamin Sandoz-depotkapslar en gång dagligen följande morgon.

Särskilda patientgrupper

Annan samtidig behandling

Hos patienter som behandlas med potenta CYP2D6- eller CYP3A4-hämmare kan dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Plasmanivåerna av galantamin kan vara förhöjda hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). För patienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min behövs ingen dosjustering.

Galantamin är kontraindicerat för patienter med kreatininclearance under 9 ml/min (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Plasmanivåerna av galantamin kan vara förhöjda hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Baserat på farmakokinetisk simulering kan 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. För patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score över 9), är galantamin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Dosjustering behöver inte göras för patienter med mild leverfunktionsnedsättning.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Galantamin Sandoz för en pediatrik population.

Administreringssätt

Galantamin Sandoz är avsedd för oral användning och ska ges en gång om dagen på morgonen, helst i samband med måltid. Kapslarna sväljes hela (får ej tuggas eller krossas) tillsammans med vätska.

Se till att vätskeintaget är tillräckligt under behandlingen (se avsnitt 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Eftersom inga data finns tillgängliga avseende användning av galantamin hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score över 9) och hos patienter med kreatininclearance under 9 ml/min är galantamin kontraindicerat i dessa patientpopulationer.

Galantamin är kontraindicerat för patienter som samtidigt har signifikant nedsatt njur- och leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Typer av demens

Galantamin Sandoz 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 två 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 försämrade kognitiv förmåga eller i fråga om att förhindra klinisk utveckling av demens. Mortaliteten i galantamin-gruppen var signifikant högre än i placebogruppen; 14/1 026 (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 på 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 tar galantamin (se avsnitt 4.8). Patienterna bör

informerar 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 inklusive galantamin, har associerats med viktnedgång hos dessa patienter. Under behandlingen ska därför patientens vikt övervakas.

Tillstånd som kräver försiktighet

Liksom andra kolinomimetika ska Galantamin Sandoz 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 4.8). Risken för sådana effekter är särskilt viktig att uppmärksamma hos patienter med "sick sinus syndrom" eller andra supraventrikulära kardiella överledningsrubbningsrubbningar 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.

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 4.8).

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 vid användning av galantamin (se avsnitt 4.8). Krampanfall kan även vara en manifestation av Alzheimers sjukdom. I sällsynta fall kan ökad kolinerg tonus förvärra parkinsonsymtom.

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 4.8). 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 succinylkolintyp under narkos, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 effekter 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 succinylkolintyp 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 absorptions hastigheten av galantamin men påverkar inte graden av absorption. Det rekommenderas att Galantamin Sandoz tas tillsammans med föda för att minimera de kolinerga biverkningarna.

Effekt av andra läkemedel på metabolismen av galantamin

Formella interaktionsstudier med andra läkemedel 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 4.2).

Memantin, en N-metyl-D-aspartat-(NMDA)-receptorantagonist hade ingen effekt på farmakokinetiken hos galantamin (i form av galantamin-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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas data från behandling av gravida kvinnor med galantamin. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). 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 får därför inte amma.

Fertilitet

Effekten av galantamin på fertiliteten hos människa har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Galantamin har mindre 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.

4.8 Biverkningar

I tabellen nedan redovisas resultat från åtta placebokontrollerade dubbelblinda kliniska prövningar (N=6 502) och fem öppna kliniska prövningar (N=1 454) av galantamin, samt från spontanrapportering efter godkännandet för försäljning. 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 liknande vad gäller slag och frekvens som säkerhetsprofilen för galantamintabletter.

Frekvensindelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet			överkänslighet	
			uttorkning	

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Metabolism och nutrition		minskad aptit		
Psykiska störningar		hallucinationer; depression	synhallucinationer; hörselhallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet		synkope; yrsel; tremor; huvudvärk; dåsighet; letargi	parestesi; dysgeusi; hypersomni; kramper*	
Ögon			dimsyn	
Öron och balansorgan			tinnitus	
Hjärtat		bradykardi	supraventrikulära extrasystolier; atrioventrikulärt block grad 1; sinus-bradykardi; palpitationer	komplett atrioventrikulär block
Blodkärl		hypertension	hypotension; flushing	

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Magtarm-kanalen	illamående; kräkningar	buksmärtor; buksmärtor i övre magtarm-kanalen; diarré; dyspepsi; obehagskänsla i buken	ulkningar	
Lever och gallvägar				hepatit
Hud och subkutan vävnad			hyperhidros	Stevens-Johnsons syndrom; akut generaliserad exantematös pustulos; erythema multiforme
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		muskel-spasmer	muskelsvaghet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid		trötthet; asteni; sjukdomskänsla		

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
administrerings-stället				
Undersökningar		vikt-minskning	förhöjda leverenzymvärden	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		fall; laceration		

*Krampanfall tillhör de klassrelaterade biverkningar som rapporterats vid användning av acetylkolinesterashämmande demensläkemedel (se avsnitt 4.4).

4.9 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 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.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet; Psykoanaleptika; Medel vid demenssjukdomar; Kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA04

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

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 g dagligen. Av dessa bedömdes doserna 16 och 24 mg dagligen ha bästa nytta-riskförhållandet, 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 Inventory (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:

Minst 4 poängs förbättring på ADAS-cog/11 jämfört med baseline 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)	-	-
galantamin 16 mg/dag	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
galantamin	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,00 1	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002

24 mg/da g								
Traditionellt LOCF*								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
galantamin 16 mg/da g	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
galantamin 24 mg/da g	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 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 g/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.

Sammanfattad 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)	
Sammanfattad respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
Tabletter (med omedelbar frisättning) * Depotkapslar				

Vaskulär demens eller Alzheimers sjukdom med cerebrovaskulär sjukdom

Resultatet 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 4.4). 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 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 + 5,4 %. Galantamin-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 liter. 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-desmetyl-galantamin 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-desmetyl-galantamin 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 l/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 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. 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 observerades att elimineringen av galantamin minskar med minskande kreatininclearance. Jämfört med Alzheimers-patienter är 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 4.2).

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 .2).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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 synkope var inom samma område som hos andra patienter med samma dosering.

Illamående har visats korrelera med högre maximala plasmakoncentrationer (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

mikrokristallin cellulosa

hypromellos

etylcellulosa
magnesiumstearat

Kapselhölje

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)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC/PE/PVDC – aluminiumblister med 7, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 250, 500 depotkapslar, hårda eller

Vit, ogenomskinlig burk i HD-polyeten med skruvlock med 100 depotkapslar, hårda.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn S, Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44401

44402

44403

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2013-01-17

Förnyat godkännande: 2015-06-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-12-13