

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Galantamin Mylan 8 mg
Galantamin Mylan 16 mg
Galantamin Mylan 24 mg
tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 8 mg galantamínu (vo forme bromidu).

Jedna kapsula obsahuje 16 mg galantamínu (vo forme bromidu).

Jedna kapsula obsahuje 24 mg galantamínu (vo forme bromidu).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje alluru červenú (E 129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti č. 2 s bielym telom kapsuly a ružovým viečkom s čiernym atramentovým nápisom „MYLAN“ nad „GT8“ na tele kapsuly a na hornej časti (viečko) kapsuly.

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti č. 2 s bielym telom kapsuly a svetloružovým viečkom s čiernym atramentovým nápisom „MYLAN“ nad „GT16“ na tele kapsuly a na hornej časti (viečko) kapsuly.

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti č. 1 s bielym telom kapsuly a ružovým viečkom s čiernym atramentovým nápisom „MYLAN“ nad „GT24“ na tele kapsuly a na hornej časti (viečko) kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Galantamin Mylan je indikovaný na symptomatickú liečbu miernej až stredne závažnej demencie Alzheimerovho typu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí/starší

Pred začiatkom liečby

Diagnóza predpokladanej demencie Alzheimerovho typu má byť adekvátne potvrdená podľa súčasných klinických odporúčaní (pozri časť 4.4).

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková dávka je 8 mg/deň počas štyroch týždňov.

Udržiavacia dávka

Tolerancia a dávkovanie galantamínu sa má pravidelne prehodnocovať, najlepšie v priebehu troch mesiacov po začiatku liečby. Následne sa má klinický prínos galantamínu a znášanlivosť liečby pacientom prehodnocovať pravidelne podľa súčasných klinických odporúčaní. Udržiavacia liečba môže pokračovať dovtedy, kým bude terapeutický prínos priaznivý a pacient bude znášať liečbu galantamínom.

V prípade, ak už preukázateľný terapeutický prínos nie je prítomný alebo ak pacient netoleruje liečbu, je potrebné zvážiť ukončenie liečby galantamínom.

Začiatková udržiavacia dávka je 16 mg/deň a pacienti sa majú udržiavať na dávke 16 mg/deň minimálne 4 týždne.

Zvýšenie na udržiavaciu dávku 24 mg/deň sa má zvážiť individuálne po náležitom vyšetrení zahŕňajúcom hodnotenie klinického prínosu a znášanlivosti.

U jednotlivých pacientov, u ktorých sa nepreukázala zvýšená odpoveď na liečbu alebo ktorí netolerujú dávku 24 mg/deň, sa má zvážiť zníženie dávky na 16 mg/deň.

Prerušenie liečby

Po náhlom prerušení liečby nedochádza k žiadnemu „rebound“ účinku (napr. v rámci prípravy na chirurgický zákrok).

Prechod z liečby tabletami alebo perorálnym roztokom galantamínu na liečbu galantamínom kapsulami s predĺženým uvoľňovaním

Odporúča sa podávať pacientom rovnakú celkovú dennú dávku galantamínu. Pacienti, ktorí prechádzajú na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne, majú užiť svoju poslednú dávku tabliet alebo perorálneho roztoku galantamínu večer a začať užívať kapsuly galantamínu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne nasledujúce ráno.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek môžu byť hladiny galantamínu v plazme zvýšené (pozri časť 5.2).

U pacientov s klírensom kreatínu ≥ 9 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 9 ml/min je užívanie galantamínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene môžu byť hladiny galantamínu v plazme zvýšené (pozri časť 5.2).

Na základe farmakokinetického modelovania sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7-9) odporúča začať dávkovanie s 8 mg kapsulou s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát každý druhý deň, najlepšie ráno, po dobu 1 týždňa. Následne majú pacienti

pokračovať s dávkou 8 mg jedenkrát denne počas štyroch týždňov. U týchto pacientov nemá denná dávka prekročiť 16 mg.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre vyššie ako 9) je použitie galantamínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Súbežná liečba

U pacientov liečených silnými inhibítormi CYP2D6 alebo CYP3A4 sa môže zväziť zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie galantamínu v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním Galantaminu Mylan sa majú podávať perorálne jedenkrát denne ráno, najlepšie s jedlom. Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou. Kapsuly sa nesmú žuvať ani drviť.

Počas liečby je potrebné zabezpečiť dostatočný príjem tekutín (pozri časť 4.8).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pretože k dispozícii nie sú žiadne údaje o použití galantamínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre vyššie ako 9) a u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 9 ml/min, galantamín je u týchto skupín pacientov kontraindikovaný.

Galantamín je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú závažnú poruchu funkcie obličiek a zároveň aj závažnú poruchu funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Typy demencie

Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním Galantaminu Mylan sú určené pacientom s miernou až stredne závažnou demenciou Alzheimerovho typu. U pacientov s inými typmi demencie alebo s inými typmi poruchy pamäti sa prínos galantamínu nepreukázal. V dvoch klinických skúšaniachtrvajúcich 2 roky, ktoré sa uskutočnili u jedincov s takzvanou miernou kognitívnou poruchou (miernejší typ poruchy pamäte nespĺňajúci kritériá pre Alzheimerovu demenciu), sa nepreukázal prínos liečby galantamínom v spomalení úpadku kognitívnych funkcií ani v obmedzení prechodu klinického stavu do demencie. Miera mortality v skupine s galantamínom bola významne vyššia ako v skupine s placebom, 14/1026 (1,4 %) pacientov užívajúcich galantamín a 3/1022 (0,3 %) pacientov užívajúcich placebo. Úmrtia boli spôsobené rôznymi príčinami. Približne polovica úmrtí v skupine s galantamínom nastala zrejme v dôsledku rôznych cievnych príčin (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda a náhle úmrtie). Význam tohto zistenia pre liečbu pacientov s Alzheimerovou demenciou nie je známy.

V dlhodobej randomizovanej placebom kontrolovanej štúdií u 2045 pacientov s miernou až stredne závažnou Alzheimerovou chorobou nebola pozorovaná zvýšená mortalita. Miera úmrtnosti v skupine s placebom bola výrazne vyššia ako v skupine s galantamínom. V skupine pacientov užívajúcich placebo bolo 56/1021 (5,5 %) úmrtí a 33/1024 (3,2 %) úmrtí u pacientov užívajúcich galantamín (pomer rizika a 95 % intervaly spoľahlivosti 0,58 [0,37, 0,89]; p + 0,011)

Diagnózu Alzheimerovej demencie má stanoviť skúsený lekár podľa platných odporúčaní. Liečba galantamínom má prebiehať pod dohľadom lekára a má sa začať len vtedy, ak je k dispozícii opatrovatel', ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom.

Závažné kožné reakcie

U pacientov užívajúcich galantamín boli hlásené závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm a akútna generalizovaná exantémová pustulóza) (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby o prejavoch závažných kožných reakcií boli pacienti informovaní, a pri prvom výskyte kožnej vyrážky sa má ukončiť užívanie galantamínu.

Sledovanie hmotnosti

U pacientov s Alzheimerovou chorobou dochádza k zníženiu telesnej hmotnosti. U týchto pacientov je liečba inhibítormi cholinesterázy, vrátane galantamínu, spojená so znížením telesnej hmotnosti. Počas liečby sa má sledovať telesná hmotnosť pacienta.

Stavy vyžadujúce opatrnosť

Tak ako iné cholinomimetiká, galantamín sa má podávať s opatrnosťou pri nasledujúcich stavoch:

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Kvôli svojmu farmakologickému účinku môžu mať cholinomimetiká vagotonické účinky na srdcovú frekvenciu, vrátane bradykardie a všetkých typov atrioventrikulárnej blokády (pozri časť 4.8). Potenciál pre tento účinok môže byť obzvlášť závažný u pacientov so „syndrómom chorého sínusového uzla“ alebo s inými poruchami supraventrikulárneho srdcového vedenia, alebo u pacientov súbežne užívajúcich liečivá, ktoré významne znižujú srdcovú frekvenciu, ako sú digoxín a beta-blokátory, alebo u pacientov s nekorigovanou poruchou elektrolytov (napr. hyperkaliémiou, hypokaliémiou).

Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť pri podávaní galantamínu pacientom s kardiovaskulárnymi ochoreniami, napr. pacientom v období bezprostrednom po infarkte myokardu, pacientom s novovzniknutou fibriláciou predsiení, so srdcovou blokádou druhého alebo vyššieho stupňa, nestabilnou anginou pectoris, alebo kongestívnym srdcovým zlyhaním, hlavne NYHA triedy III - IV.

Boli hlásené prípady predĺženia QTc intervalu u pacientov užívajúcich terapeutické dávky galantamínu a prípady *torsade de pointes* v súvislosti s predávkovaním (pozri časť 4.9). Galantamín sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s predĺžením QTc intervalu, u pacientov liečených liekmi, ktoré ovplyvňujú QTc interval, alebo u pacientov s relevantným už existujúcim srdcovým ochorením alebo poruchami elektrolytov.

V súhrnnej analýze placebom kontrolovaných štúdií bola u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených galantamínom pozorovaná zvýšená incidencia niektorých kardiovaskulárných nežiaducich udalostí (pozri časť 4.8).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pacienti so zvýšeným rizikom vzniku peptických vredov, napr. pacienti s vredovou chorobou v anamnéze alebo pacienti s predispozíciou k týmto ochoreniam, vrátane tých, ktorí súbežne užívajú nesteroidové antiflogistiká (NSAID), majú byť sledovaní kvôli príznakom týchto ochorení. Použitie galantamínu sa neodporúča u pacientov s gastrointestinálnou obštrukciou alebo u pacientov zotavujúcich sa po chirurgickom zákroku v oblasti gastrointestinálneho traktu.

Poruchy nervového systému

Pri galantamíne boli hlásené záchvaty (pozri časť 4.8). Záchvatová aktivita však môže byť taktiež prejavom Alzheimerovej choroby. V zriedkavých prípadoch môže zvýšený cholinergný tonus zhoršiť príznaky parkinsonizmu.

V súhrnnej analýze placebom kontrolovaných štúdií u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených galantamínom boli menej často pozorované cerebrovaskulárne príhody (pozri časť 4.8). To je potrebné vziať do úvahy pri podávaní galantamínu pacientom s cerebrovaskulárnym ochorením.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Cholínomimetiká sa majú predpisovať opatrne pacientom so závažnou astmou alebo obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze alebo pacientom s aktívnymi pľúcnymi infekciami (napr. s pneumóniou).

Poruchy obličiek a močových ciest

Použitie galantamínu sa neodporúča u pacientov s obštrukciou močového vývodu alebo u tých, ktorí sa zotavujú po operácii močového mechúra.

Chirurgické a liečebné postupy

Galantamín ako cholínomimetikum pravdepodobne zosilní svalovú relaxáciu sukcinylcholínového typu počas anestézie, obzvlášť v prípadoch deficitu pseudocholínesterázy.

Pomocné látky so známym účinkom

Galantamín Mylan obsahuje alluru červenú (E 129, azofarbivo), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Kvôli svojmu mechanizmu účinku sa galantamín nemá podávať súbežne s inými cholínomimetikami (ako je ambenónium, donepezil, neostigmín, pyridostigmín, rivastigmín alebo systémovo podávaný pilokarpín). Galantamín má schopnosť antagonizovať účinok anticholínergík. V prípade, ak by došlo k náhlemu prerušeniu podávania anticholínergika ako je atropín, existuje možné riziko zosilnenia účinku galantamínu. Tak ako sa očakáva u cholínomimetík, je možná farmakodynamická interakcia s liekmi, ktoré významne znižujú srdcovú frekvenciu, ako sú digoxín, betablokátory, niektoré blokátory vápnikových kanálov a amiodarón. Opatrnosť je potrebná aj pri podávaní liekov s potenciálom vyvolať *torsades de pointes*. V takých prípadoch je potrebné zvážiť vyšetrenie EKG.

Galantamín ako cholínomimetikum pravdepodobne zosilní svalovú relaxáciu sukcinylcholínového typu počas anestézie, obzvlášť v prípadoch deficitu pseudocholínesterázy.

Farmakokinetické interakcie

Na eliminácii galantamínu sa podieľajú viaceré metabolické cesty a renálna exkrécia. Možnosť klinicky závažných interakcií je nízka. Avšak výskyt významných interakcií môže byť v jednotlivých prípadoch klinicky závažný.

Súbežné podávanie s jedlom spomaľuje rýchlosť absorpcie galantamínu, ale neovplyvňuje rozsah absorpcie. Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním Galantamínu Mylan sa odporúčajú užívať spolu s jedlom, aby sa minimalizovali cholínerné vedľajšie účinky.

Iné lieky, ktoré ovplyvňujú metabolizmus galantamínu

Formálne liekové interakčné štúdie preukázali zvýšenie biologickej dostupnosti galantamínu približne o 40 % počas súbežného podávania paroxetínu (silný inhibítor CYP2D6), o 30 % počas súbežnej liečby ketokonazolom (inhibítor CYP3A4) a o 12 % počas súbežnej liečby erytromycínom (inhibítor CYP3A4). Na začiatku liečby silnými inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, paroxetín alebo fluoxetín) alebo CYP3A4 (napr. ketokonazol alebo ritonavir) sa preto u pacientov môžu častejšie vyskytovať

cholínergne nežiaduce reakcie, hlavne nauzea a vracanie. Za týchto okolností sa na základe znášanlivosti môže zväziť zníženie udržiavacej dávky galantamínu (pozri časť 4.2).

Memantín, antagonist *N*-metyl-*D*-aspartátového (NMDA) receptora, podávaný 2 dni v dávke 10 mg jedenkrát denne a následne 12 dní v dávke 10 mg dvakrát denne, nemal žiaden vplyv na farmakokinetiku galantamínu (galantamín kapsuly s predĺženým uvoľňovaním 16 mg jedenkrát denne) v rovnovážnom stave.

Vplyv galantamínu na metabolizmus iných liekov

Terapeutické dávky galantamínu 24 mg/deň nemali žiaden vplyv na kinetiku digoxínu, hoci môžu nastať farmakodynamické interakcie (pozri tiež farmakodynamické interakcie).

Terapeutické dávky galantamínu 24 mg/deň nemali žiaden vplyv na kinetiku ani na protrombínový čas warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o expozícii galantamínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa galantamín vylučuje do materského mlieka u ľudí a neuskutočnili sa žiadne štúdie u dojčiacich žien. Preto ženy liečené galantamínom nemajú dojčiť.

Fertilita

Účinok galantamínu na fertilitu ľudí sa neštudoval.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Galantamín má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Príznaky zahŕňajú závrat a somnolenciu, ktoré sa vyskytujú hlavne v priebehu prvých týždňov po začatí liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka nižšie zobrazuje údaje získané pri používaní galantamínu v ôsmich placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaniach (N=6502), piatich otvorených klinických skúšaniach (N=1454) a z postmarketingových spontánných hlásení. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nauzea (21 %) a vracanie (11 %). Vyskytovali sa hlavne počas obdobia titrácie dávky, trvali vo väčšine prípadov kratšie ako týždeň a u väčšiny pacientov sa vyskytli len raz. V týchto prípadoch môže byť užitočné užívanie antiemetík a zabezpečenie dostatočného príjmu tekutín.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní bol bezpečnostný profil liečby galantamínom vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním podávaných jedenkrát denne z hľadiska frekvencie výskytu a charakteru nežiaducich účinkov podobný ako pri liečbe galantamínom vo forme tabliet.

Odhadovaná frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<i>Poruchy imunitného systému</i>			hypersenzitivita	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		znížená chuť do jedla	dehydratácia	
<i>Psychické poruchy</i>		halucinácie; depresia	vizuálne; halucinácie sluchové halucinácie	
<i>Poruchy nervového systému</i>		synkopa; závrat; tremor; bolesť hlavy; somnia; letargia	parestézia; dysgeúzia; hypersomnia; záchvaty*	
<i>Poruchy oka</i>			rozmazané videnie;	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			tinnitus	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		bradykardia	supraventrikulárne extrasystoly; atrioventrikulárny blok prvého stupňa; sínusová bradykardia; palpitácie	úplna atrioventrikulárna blokáda
<i>Poruchy ciev</i>		hypertenzia	hypotenzia; návaly tepla	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	vracanie; nauzea	abdominálna bolesť; bolesť v hornej časti abdomenu; hnačka; dyspepsia; abdominálny diskomfort	napínanie na vracanie	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>			hyperhidróza	Stevensov-Johnovsov syndróm, akútna generalizovaná exantémová pustulóza, multiformný erytém
<i>Poruchy kostrovej</i>		svalové kŕče	svalová slabosť	

<i>a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		únava; asténia; nevoľnosť		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		zníženie telesnej hmotnosti	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		pády; lacerácia		

* Účinky skupiny liekov hlásené pri liekoch inhibujúcich acetylcholinesterázu na liečbu demencie zahŕňajú kŕče/záchvaty (pozri časť 4.4 Poruchy nervového systému).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predpokladá sa, že prejavy a príznaky signifikantného predávkovania galantamínom sú podobné prejavom a príznakom predávkovania inými cholínomimetikami. Tieto účinky sa zvyčajne týkajú centrálného nervového systému, parasympatického nervového systému a neuromuskulárneho spojenia. Okrem svalovej slabosti alebo fascikulácie sa môžu vyvinúť aj niektoré alebo všetky prejavy cholínergnej krízy: závažná nauzea, vracanie, kŕče v gastrointestinálnej oblasti, slinenie, slzenie, močenie, defekácia, potenie, bradykardia, hypotenzia, kolaps a kŕče. Zvýšená svalová slabosť spolu s tracheálnou hypersekréciou a bronchospazmom môže viesť k zhoršeniu funkcie dýchacích ciest.

V postmarketingovom sledovaní boli v súvislosti s neúmyselným predávkovaním galantamínom hlásené *torsade de pointes*, predĺženie QT intervalu, bradykardia, ventrikulárna tachykardia a krátka strata vedomia. V jednom prípade, v ktorom bola známa dávka, bolo požitých osem 4 mg tabliet (celkovo 32 mg) galantamínu v jeden deň.

Dva ďalšie prípady náhodného požitia 32 mg lieku (nauzea, vracanie a sucho v ústach; nauzea, vracanie a bolesť pod hrudnou kosťou) a jeden prípad požitia 40 mg lieku (vracanie) si vyžiadali krátkodobú hospitalizáciu kvôli pozorovaniu do úplného zotavenia. Jeden pacient s dvojročnou anamnézou výskytu halucinácií, ktorému lekár predpísal dávku 24 mg/deň, omylom užíval počas 34 dní dávku 24 mg dvakrát denne, čo spôsobilo vznik halucinácií vyžadujúcich hospitalizáciu. U ďalšieho pacienta, ktorému lekár predpísal dávku galantamínu 16 mg/deň vo forme perorálneho roztoku a ktorý neúmyselne požil 160 mg (40 ml), sa vyskytlo potenie, vracanie, bradykardia a po hodine od požitia stav blízky synkope, ktorý si vyžiadal hospitalizáciu. Príznaky u tohto pacienta ustúpili počas 24 hodín.

Liečba

Tak ako v každom prípade predávkovania, majú sa vykonať všeobecné podporné opatrenia. V závažných prípadoch sa ako všeobecné antidotum pre cholínomimetiká môžu použiť anticholínergiká, ako je atropín. Odporúča sa začiatková dávka 0,5 až 1,0 mg i.v. s následnými dávkami podľa klinickej odpovede.

Vzhľadom na to, že stratégie liečby predávkovania sa priebežne vyvíjajú, odporúča sa kontaktovať toxikologické informačné centrum za účelom zistenia najnovších odporúčaní pre liečbu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti demencii, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA04

Mechanizmus účinku

Galantamín ako terciárny alkaloid, je selektívny, kompetitívny a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy. Galantamín okrem toho zvyšuje vnútornú aktivitu acetylcholínu na nikotínových receptoroch, pravdepodobne prostredníctvom väzby na alosterické miesto receptora. V dôsledku toho je u pacientov s demenciou Alzheimerovho typu možné dosiahnuť zvýšenú aktivitu cholinergného systému spojenú so zlepšenou kognitívnou funkciou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Galantamín bol pôvodne vyvinutý v liekovej forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním určených na podávanie dvakrát denne. Dávky galantamínu účinné v týchto placebom kontrolovaných klinických skúškaniach trvajúcich 5 až 6 mesiacov boli 16, 24 a 32 mg/deň. Zistilo sa, že z týchto dávok mali najlepší pomer medzi prínosom a rizikom dávky 16 a 24 mg/deň a boli ponechané ako odporúčané udržiavacie dávky. Účinnosť galantamínu bola preukázaná pomocou výsledkov hodnotení zameraných na tri hlavné komplexy príznakov ochorenia a pomocou globálnej škály: ADAS-cog/11 (hodnotenie kognitívnej výkonnosti), DAD a ADCS-ADL dotazník (hodnotenie základných a inštrumentálnych aktivít každodenného života), Neuropsychiatrický dotazník (škála hodnotiaca poruchy správania) a CIBIC-plus (globálne hodnotenie nezávislým lekárom na základe klinického rozhovoru s pacientom a opatrovateľom).

Kombinovaná analýza osôb odpovedajúcich na liečbu založená na zlepšení najmenej o 4 body v ADAS-cog/11 v porovnaní s východiskovým stavom a na nezmenenom + zlepšenom skóre v CIBIC-plus (1-4), a nezmenenom + zlepšenom skóre v DAD/ADL. Pozri tabuľku nižšie.

Zlepšenie najmenej o 4 body od východiskového stavu v ADAS-Cog/11 a nezmenené + zlepšené skóre v CIBIC-plus								
Liečba	Zmena v DAD \geq 0 GAL-USA-1 a GAL-INT-1 (6. mesiac)				Zmena v ADCS/ADL dotazníku \geq 0 GAL-USA-10 (5. mesiac)			
	N	n (%) z počtu pacientov odpovedajúcich na liečbu	Porovnanie s placebom		n	n (%) z počtu pacientov odpovedajúcich na liečbu	Porovnanie s placebom	
			Rozdiel (95 % CI)	p-hodnota [†]			Rozdiel (95 % CI)	p-hodnota [†]
<i>Klasická analýza ITT[#]</i>								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/deň	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Gal 24 mg/deň	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	< 0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
<i>Tradičná analýza LOCF*</i>								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-

Gal 16 mg/deň	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg/deň	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	< 0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001
# ITT: analýza všetkých randomizovaných pacientov (Intent to treat). † CMH: test rozdielu oproti placebo. * LOCF: analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu bez ohľadu na to, kedy bolo vykonané (Last Observation Carried Forward).								

Účinnosť kapsúl galantamínu s predĺženým uvoľňovaním sa sledovala v rámci randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovaného klinického skúšania pomocou 4-týždňového zvyšovania dávky s flexibilným dávkovacím režimom od 16 do 24 mg/deň a s dĺžkou trvania 6 mesiacov. Ako pozitívne kontrolné rameno bola pridaná skupina užívajúca tablety galantamínu s okamžitým uvoľňovaním (Gal-IR). Účinnosť sa hodnotila pomocou ADAS-cog/11 skóre a CIBIC-plus skóre ako kombinovaných primárnych kritérií účinnosti, a ADCS-ADL skóre a NPI skóre ako sekundárnych koncových bodov. Užívaním kapsúl galantamínu s predĺženým uvoľňovaním (Gal-PR) sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie v ADAS-cog/11 skóre v porovnaní s placebom, avšak z hľadiska CIBIC-plus skóre sa v porovnaní s placebom nezaznamenali štatistické rozdiely. Výsledky ADCS-ADL skóre boli štatisticky významne lepšie v porovnaní s placebom v 26. týždni.

Kombinovaná analýza osôb odpovedajúcich na liečbu v 26. týždni, založená na zlepšení najmenej o 4 body v ADAS-cog/11 v porovnaní s východiskovým stavom a na nezmenenom + zlepšenom celkovom skóre ADL (≥ 0) a na nezhoršenom skóre v CIBIC-plus (1-4). Pozri tabuľku nižšie.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p-hodnota (Gal-PR* verzus Placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Kombinovaná odozva: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
† Tablety s okamžitým uvoľňovaním (Immediate release tablets). * Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním (Prolonged release capsules).				

Cievna demencia alebo Alzheimerova choroba s cerebrovaskulárnym ochorením

Výsledky 26-týždňovej dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní, do ktorej boli zaradení pacienti s cievnu demenciou a pacienti s Alzheimerovou chorobou a sprievodným cerebrovaskulárnym ochorením (“zmiešaná demencia”) svedčia o tom, že symptomatický účinok galantamínu je zachovaný u pacientov s Alzheimerovou chorobou a sprievodným cerebrovaskulárnym ochorením (pozri časť 4.4, časť Poruchy nervového systému). V post-hoc analýze podskupín nebol v podskupine so samotnou cievnu demenciou pozorovaný štatisticky významný účinok.

V druhom 26-týždňovej placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov s pravdepodobnou cievnu demenciou sa nepreukázal klinický prínos liečby galantamínom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Galantamín je alkalická zlúčenina s jednou ionizačnou konštantou (pKa 8,2). Je mierne lipofilný a má rozdeľovací koeficient (Log P) v systéme n-oktanol/tlmivý roztok (pH 12) 1,09. Rozpustnosť vo vode (pH 6) je 31 mg/ml. Galantamín má tri chirálne centrá. S, R, S-forma sa vyskytuje prirodzene. Galantamín sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom rôznych cytochrómov, hlavne CYP2D6

a CYP3A4. Dokázalo sa, že niektoré metabolity vytvorené počas degradácie galantamínu sú aktívne *in vitro*, ale *in vivo* nie sú významné.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť galantamínu je vysoká, $88,5 \pm 5,4$ %. Z pohľadu AUC_{24h} a C_{min} je podávanie kapsúl galantamínu s predĺženým uvoľňovaním biologicky ekvivalentné podávaniu tabliet galantamínu s okamžitým uvoľňovaním s frekvenciou dvakrát denne. Hodnota C_{max} sa dosiahne po 4,4 hodinách a je približne o 24 % nižšia ako u tabliet. Jedlo nemá u kapsúl s predĺženým uvoľňovaním žiadny významný vplyv na AUC. Po podaní kapsuly po jedle vzrástla C_{max} približne o 12 % a T_{max} vzrástol približne o 30 minút. Uvedené zmeny však pravdepodobne nie sú klinicky významné.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem je 175 l. Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka, 18 %.

Biotransformácia

Až 75 % podanej dávky galantamínu sa vylučuje prostredníctvom metabolizmu. *In vitro* štúdie svedčia o tom, že CYP2D6 sa podieľa na tvorbe O-desmetylgalantamínu a CYP3A4 sa podieľa na tvorbe N-oxidgalantamínu. Hladiny celkovej rádioaktivity vylúčenej močom a stolicou neboli rozdielne medzi slabými a extenzívnymi metabolizérmi CYP2D6. V plazme získanej od slabých a extenzívnych metabolizérov predstavoval nezmenený galantamín a jeho glukuronid väčšinu rádioaktivity vzorky. V plazme získanej od slabých a extenzívnych metabolizérov po jednorazovej dávke nebolo možné detegovať žiadny z aktívnych metabolitov galantamínu (norgalantamín, O-desmetylgalantamín a O-desmetyl-norgalantamín) v nekonjugovanej forme. Norgalantamín bol detegovateľný v plazme a získanej od pacientov po opakovanom podávaní, ale nepredstavoval viac ako 10 % hladín galantamínu. *In vitro* štúdie svedčili o tom, že inhibičný potenciál galantamínu voči hlavným formám ľudského cytochrómu P450 je veľmi nízky.

Eliminácia

Plazmatická koncentrácia galantamínu u zdravých jedincov klesá biexponenciálne s terminálnym polčasom približne 8-10 hodín. Typický perorálny klírens v cieľovej populácii je približne 200 ml/min s 30 % interindividuálnou variabilitou zistenou v populačnej analýze tabliet s okamžitým uvoľňovaním. Po siedmich dňoch po podaní jednorazovej perorálnej dávky 4 mg 3H -galantamínu sa zistilo 90-97 % rádioaktivity v moči a 2,2-6,3 % v stolici. Po i.v. infúzii a perorálnom podaní sa 18-22 % dávky vylúčilo močom vo forme nezmeneného galantamínu v priebehu 24 hodín, s renálnym klírensom $68,4 \pm 22,0$ ml/min, čo predstavuje 20-25 % celkového plazmatického klírnsu.

Vzťah medzi dávkou a linearitou

Farmakokinetika galantamínu vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním galantamínu je úmerná dávke v rámci sledovaného dávkovacieho rozpätia 8 mg až 24 mg vo vekovej skupine starých a mladých pacientov.

Charakteristické vlastnosti u pacientov s Alzheimerovou chorobou

Údaje z klinických skúšaní u pacientov svedčia o tom, že plazmatické koncentrácie galantamínu u pacientov s Alzheimerovou chorobou sú o 30 % až 40 % vyššie ako u zdravých mladých jedincov, najmä z dôvodu pokročilého veku a zníženej funkcie obličiek. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je klírens u žien o 20 % nižší ako u mužov. Klírens galantamínu u slabých metabolizérov CYP2D6 je približne o 25 % nižší ako u extenzívnych metabolizérov, ale v populácii sa nezistila žiadna bimodalita. Z tohto dôvodu sa v celkovej populácii metabolický stav pacienta nepovažuje za klinicky významný.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jedincami s poruchou funkcie obličiek sa zistilo, že vylučovanie galantamínu sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu. V porovnaní s pacientmi s Alzheimerovou chorobou nie sú maximálne ani minimálne (“trough”) plazmatické koncentrácie zvýšené u pacientov s klírensom kreatinínu > 9 ml/min. Z tohto dôvodu sa neočakáva zvýšený výskyt nežiaducich udalostí a nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika galantamínu u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) bola porovnateľná s farmakokinetikou galantamínu u zdravých jedincov. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) sa hodnota AUC a polčas galantamínu zvýšili približne o 30 % (pozri časť 4.2).

Vzťah medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou (PK/PD)

Vo veľkých skúšaní fázy III s dávkovacou schémou 12 mg a 16 mg dvakrát denne sa nepozorovala žiadna zjavná korelácia medzi priemernými plazmatickými koncentraciami a parametrami účinnosti (t.j. zmena v ADAS-cog/11 a CIBIC-plus v 6. mesiaci).

Plazmatické koncentrácie u pacientov prekonávajúcich synkopu boli v rovnakom rozsahu ako u iných pacientov užívajúcich rovnakú dávku.

Ukázalo sa, že výskyt nauzey koreluje s vyššími maximálnymi plazmatickými koncentraciami (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali malé oneskorenie vývoja potkanov a králikov, a to pri dávkach, ktoré sú pod prahovou hodnotou toxicity u gravidných samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety (obsah kapsuly)
polyvinylacetát
bezvodý koloidný oxid kremičitý
povidón
stužený rastlinný olej
stearan horečnatý
laurylsíran sodný

Obal kapsuly:

Telo
želatína
oxid titaničitý (E 171)

Viečko

allura červená (E 129)
oxid titaničitý (E 171)
želatína

Atrament

šielak
propylénglykol
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PE/PVDC/Al blistre – 2 roky

Al/Al blister – 3 roky

Polypropylénový obal na tablety s polyetylénovým uzáverom (Securitainer) – 2 roky. Po prvom otvorení použite do 3 mesiacov.

HDPE fľaša – 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PE/PVDC/Al blistre - Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Al/Al blistre – Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Polypropylénový obal na tablety s polyetylénovým uzáverom (Securitainer) – Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený a uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

HDPE fľaša – Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú a uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/Al blistre - 7, 7 x 1 (blister s jednotlivými dávkami) 10, 28, 28 x 1 (balenie s jednotlivými dávkami), 30, 30 x 1 (balenie s jednotlivými dávkami), 56, 84, 98, 100 kapsúl.
PVC/PE/PVDC/Al kalendárové blistre obsahujúce 28 a 28 x 1 (balenie s jednotlivými dávkami) kapsúl.

Al/Al blistre tvarované za studena obsahujúce - 7, 7 x 1 (blister s jednotlivými dávkami) 10, 28, 28 x 1 (balenie s jednotlivými dávkami), 30, 30 x 1 (balenie s jednotlivými dávkami), 56, 84, 98, 100 kapsúl.
Al/Al kalendárové blistre tvarované za studena obsahujúce 28 a 28 x 1 (balenie s jednotlivými dávkami) kapsúl.

Polypropylénový obal na tablety s polyetylénovým uzáverom a silikagélovým vysušovadlom.
Balenie po 500 kapsúl.

HDPE fľaša s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a silikagélovým vysušovadlom

Balenie po 90 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Galantamin Mylan 8 mg: 06/0023/12-S
Galantamin Mylan 16 mg: 06/0024/12-S
Galantamin Mylan 24 mg: 06/0025/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. januára 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júna 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2021