

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reminyl 8 mg depotkapsel, hard
Reminyl 16 mg depotkapsel, hard
Reminyl 24 mg depotkapsel, hard
Reminyl Startpakning 8 mg 28 stk depotkapsel, hard + 16 mg 28 stk depotkapsler, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 8 mg kapsel inneholder 8 mg galantamin (som hydrobromid).
Hver 16 mg kapsel inneholder 16 mg galantamin (som hydrobromid).
Hver 24 mg kapsel inneholder 24 mg galantamin (som hydrobromid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

8 mg kapsel: sukrose 59 mg
16 mg kapsel: sukrose 117 mg
24 mg kapsel: sukrose 176 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard

8 mg kapsel: Hvit, størrelse 4 hard kapsel med inskripsjonen "G8" inneholdende hvite til gulhvite pellets.

16 mg kapsel: Rosa, størrelse 2 hard kapsel med inskripsjonen "G16" inneholdende hvite til gulhvite pellets.

24 mg kapsel: Karamellfarget, størrelse 1 hard kapsel med inskripsjonen "G24" inneholdende hvite til gulhvite pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne/Eldre

Før oppstart av behandlingen

At diagnosen Alzheimers demens er sannsynlig skal være bekreftet i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer (se pkt. 4.4).

Startdose

Anbefalt startdose er 8 mg daglig i 4 uker.

Vedlikeholdsdose

Toleransen og dosen av galantamin skal revurderes jevnlig, og helst innen 3 måneder etter oppstart av behandlingen. Deretter skal klinisk nytte og toleranse vurderes jevnlig i henhold til gjeldende retningslinjer. Vedlikeholdsbehandling med galantamin kan fortsette så lenge den terapeutiske fordelene opprettholdes og pasienten tolererer behandlingen. Seponering vurderes når terapeutisk effekt ikke lenger er tilstede eller pasienten ikke tolererer behandlingen.

Den initiale vedlikeholdsdose er 16 mg daglig, og pasientene bør holdes på 16 mg daglig i minst 4 uker.

En økning opp til en vedlikeholdsdose på 24 mg daglig bør vurderes individuelt etter grundig vurdering inkludert evaluering av klinisk nytte og tålbarehet.

Hos enkeltpasienter som ikke viser økt respons eller som ikke tolererer 24 mg/dag, bør en dosereduksjon til 16 mg/dag vurderes.

Seponering av behandling

Det er ingen "rebound"-effekt ved brå seponering av behandlingen (f.eks. ved kirurgi).

Overgang til Reminyl kapsler fra Reminyl tabletter eller Reminyl mikstur

Det anbefales å gi den samme totale daglige dose galantamin til pasienten. Pasienter som bytter til dosering én gang daglig bør ta siste dose Reminyl tabletter eller mikstur om kvelden og begynne med Reminyl depotkapsler én gang daglig påfølgende morgen.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmakonsentrasjonen av galantamin kan være forhøyet hos pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt (se pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min.

Galantamin er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance lavere enn 9 ml/min (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Plasmakonsentrasjonen av galantamin kan være forhøyet hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt (se pkt. 5.2).

Basert på farmakokinetiske modellforsøk, bør startdosen være 8 mg annenhver dag om morgenen, i 1 uke hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7-9). Deretter bør pasientene fortsette med 8 mg én gang daglig i 4 uker. Hos disse pasientene bør ikke den daglige dosen overskride 16 mg.

Galantamin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score høyere enn 9) (se pkt. 4.3).

Det er ikke nødvendig å redusere dosen hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Annen samtidig medisinerings

Hos pasienter som samtidig behandles med potente inhibitorer av CYP2D6 eller CYP3A4, bør en dosereduksjon vurderes (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke galantamin i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Reminyl depotkapsler administreres oralt, en gang daglig om morgenen og helst i forbindelse med måltid. Depotkapslene skal svelges hele med rikelig drikke. Depotkapslene må ikke tygges eller knuses.

Sørg for tilstrekkelig væskeinntak under behandling (se pkt. 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Galantamin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh score høyere enn 9) og hos pasienter med kreatininclearance lavere enn 9 ml/min, da bruken av galantamin ikke er dokumentert hos disse pasientgruppene. Galantamin er kontraindisert hos pasienter som har både signifikant redusert nyrefunksjon og leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Andre typer demens

Reminyl er indisert for pasienter med mild til moderat alvorlig grad av Alzheimers sykdom. Det er ikke vist at bruk av galantamin har fordeler hos pasienter med andre typer demens eller andre typer hukommelsestap. I 2 kliniske studier av 2 års varighet hos pasienter med lett svekkede kognitive evner (milde former av hukommelsestap som ikke oppfyller kriteriene for Alzheimers sykdom) hadde galantaminbehandlingen ingen positiv effekt på verken reduksjon av kognitive evner eller den kliniske overgangen til demens sykdom. Dødeligheten i galantamingruppen var signifikant høyere enn i placebogruppen: 14/1026 (1,4 %) vs. 3/1022 (0,3 %). Dødsfallene skyldtes ulike årsaker. Omtrent

halvparten av galantamindødsfallene hadde ulike vaskulære årsaker (infarkt, slag og plutselig død). Det er ukjent om disse funnene har relevans for behandling av pasienter med Alzheimer demens.

Det ble ikke observert økt dødelighet i galantamingruppen i en randomisert, placebokontrollert langtidsstudie med 2045 pasienter med mild til moderat Alzheimers sykdom. Dødeligheten i placebogruppen var signifikant høyere enn i galantamingruppen. Det var 56/1021 (5,5 %) dødsfall blant pasienter som fikk placebo og 33/1024 (3,2 %) dødsfall blant pasienter som fikk galantamin (risikoforhold og 95 % konfidensintervall 0,58 [0,37, 0,89], $p=0,011$).

Diagnosen Alzheimers dementia skal stilles i henhold til gjeldende retningslinjer av en erfaren lege. Behandling med galantamin skal overvåkes av lege, og skal initieres kun hvis en omsorgsperson er tilgjengelig for å følge opp pasientens legemiddelinntak regelmessig.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson syndrom og akutt generalisert eksantematøs pustulose) er rapportert hos pasienter som får Reminyl (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter informeres om tegn på alvorlige hudreaksjoner og at bruk av Reminyl seponeres ved første forekomst av hudutslett.

Vektmonitorering

Pasienter med Alzheimers sykdom taper vekt. Behandling med acetylkolinesterasehemmere, inkludert galantamin, har vært satt i sammenheng med vekttapet hos disse pasientene. Pasientens vekt skal monitoreres under behandlingen.

Tilstander som krever forsiktighet

På samme måte som andre kolinergika, skal galantamin brukes med forsiktighet ved følgende tilstander:

Hjertesykdommer

På grunn av sin farmakologiske virkemåte, kan kolinergika ha en vagoton effekt på hjerterefrekvensen, inkludert bradykardi og alle typer AV-knuteblokk (se pkt. 4.8). Potensialet for en slik effekt kan være særlig viktig hos pasienter med "sick sinus syndrome" eller andre supraventrikulære ledningsforstyrrelser, eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som signifikant nedsetter hjerterefrekvensen, som digoksin/digitoksin og betablokkere og for pasienter med ukorrigerte elektrolyttforstyrrelser (hyperkalemi, hypokalemi).

Forsiktighet skal derfor utvises når galantamin gis til pasienter med kardiovaskulære lidelser for eksempel i tiden umiddelbart etter et infarkt, ved nylig oppstått atrieflimmer, AV-hjerteblokk grad 2 eller mer, ustabil angina pectoris, eller hjertesvikt, spesielt NYHA klasse III - IV.

Det har vært rapporter om QTc-forlengelse hos pasienter som bruker terapeutiske doser av galantamin og om "torsades de pointes" i forbindelse med overdosering (se pkt. 4.9). Galantamin skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med forlenget QTc-intervall, hos pasienter som behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant underliggende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

I en samleanalyse av placebokontrollerte studier hos Alzheimer pasienter behandlet med galantamin ble det observert en økning av visse kardiovaskulære bivirkninger (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale sykdommer

Pasienter med økt risiko for å utvikle peptiske sår, f.eks. pasienter med ulcus i anamnesen eller pasienter predisponert for ulcus, inkludert de som samtidig får ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), skal monitoreres med hensyn til symptomer på denne tilstand. Galantamin anbefales ikke til pasienter med gastrointestinal obstruksjon eller pasienter i rekonvalesens etter gastrointestinal kirurgi.

Nevrologiske sykdommer

Det er rapportert krampeanfall med galantamin (se pkt. 4.8). Slike anfall kan imidlertid også være en manifestasjon av Alzheimers sykdom. En økning av kolinerg tonus kan forverre symptomer relatert til ekstrapyramidale lidelser (se pkt. 4.8).

I en samleanalyse av placebokontrollerte studier hos Alzheimer pasienter behandlet med galantamin ble cerebrovaskulære bivirkninger observert i sjeldne tilfeller og klassifisert som "mindre vanlige" (se pkt. 4.8). Dette bør tas hensyn til ved behandling av pasienter med cerebrovaskulær sykdom med galantamin.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Kolinergika skal forskrives med forsiktighet til pasienter med alvorlig astma eller annen obstruktiv lungesykdom i anamnesen eller aktiv lungeinfeksjon (lungebetennelse).

Sykdommer i nyre og urinveier

Galantamin anbefales ikke brukt hos pasienter med urinveisobstruksjon eller hos pasienter i rekonvalesens etter blæreoperasjoner.

Kirurgiske og medisinske prosedyrer

Galantamin, som et kolinergikum, vil sannsynligvis forsterke effekten av muskelrelaksantia av suksinylkolinerg type under anestesi, spesielt i tilfeller med pseudokolinesterasemangel.

Hjelpestoffer i Reminyl depotkapsler

Reminyl depotkapsler inneholder sukrose. Pasienter med sjelden medfødt fruktose intoleranse, glukose/galaktosemalabsorpsjon eller sukrose/isomaltasemangel, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Galantamin skal ikke gis sammen med andre kolinergika (eks. ambenonium, donezepil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmine eller systemisk administrert pilokarpin). Galantamin har potensiale til å motvirke effekten av antikolinerg behandling. Ved en brå seponering av antikolinergika, eks atropin, er det en potensiell risiko for at effekten av galantamin øker. Man forventer en mulig farmakodynamisk interaksjon mellom kolinergika og legemidler som signifikant reduserer hjertefrekvensen, f.eks. digoksin/digitoksin, betablokkere enkelte kalsiumkanal blokkere og amiodarone. Forsiktighet skal utvises ved legemidler som kan forårsake *torsades de points*. I slike tilfeller bør EKG vurderes.

Galantamin, fordi det er et kolinergikum, vil sannsynligvis forsterke effekten av muskelrelaksantia av suksinylkolinerg type under anestesi, spesielt i tilfeller med pseudokolinesterase mangel.

Farmakokinetiske interaksjoner

Galantamin elimineres via flere metaboliseringsveier og ved utskillelse i nyrene. Sannsynligheten for kliniske relevante interaksjoner er lav, men kan i enkelt tilfeller være klinisk relevant.

Samtidig matinntak nedsetter absorpsjonshastigheten av galantamin, men påvirker ikke absorpsjonsgraden. Det anbefales å ta Reminyl med mat for å minimalisere kolinerge bivirkninger.

Andre legemidler som påvirker metabolismen av galantamin

Interaksjonstudier viste en økning i biotilgjengeligheten av galantamin på ca. 40 % ved samtidig administrering av paroxetin (en potent CYP2D6 inhibitor) og henholdsvis 30 % og 12 % ved samtidig administrering av ketokonazol og erytromycin (begge CYP3A4 inhibitorer). Ved initiering av behandling med potente inhibitorer av CYP2D6 (f.eks. kinidin, paroksetin eller fluoksetin) eller CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, ritonavir) kan pasientene oppleve en økt forekomst av kolinerge bivirkninger, fortrinnsvis kvalme og oppkast. Under slike forhold kan en reduksjon av galantamindosen vurderes, basert på tålbarehet (se pkt. 4.2).

Ved steady-state, etter en dose på 10 mg en gang daglig i 2 dager etterfulgt av 10 mg to ganger daglig i 12 dager, hadde memantin, en N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorantagonist, ingen effekt på farmakokinetikken til galantamin (som Reminyl depotkapsler 16 mg en gang daglig).

Galantamins effekt på andre legemidlers metabolisme

Terapeutiske doser av galantamin (24 mg/dag) hadde ingen effekt på farmakokinetikken for digoksin, selv om farmakodynamiske interaksjoner kan forekomme (se også farmakodynamiske interaksjoner).

Terapeutiske doser av galantamin (24 mg/dag) hadde ingen effekt på farmakokinetikken og protrombin tid til warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For galantamin foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om galantamin utskilles i brystmelk, og det foreligger ingen studier på kvinner som ammer. Kvinner som bruker galantamin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Galantamins effekt på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Galantamin har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Symptomer inkluderer svimmelhet og søvnighet, særlig i løpet av de første ukene etter behandlingsstart.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor gjenspeiler data for Reminyl fra åtte placebokontrollerte, dobbeltblindede kliniske studier (N=6502), fem åpne kliniske studier (N=1454) og fra spontanrapporter etter markedsføring. De vanligst rapporterte bivirkningene var kvalme (21 %) og oppkast (11 %). Disse forekom hovedsakelig i titreringsperioden, varte i de fleste tilfeller mindre enn en uke, og flertallet av pasientene opplevde én episode. Forskrivning av antiemetika og tilstrekkelig væsketilførsel kan være nyttig i slike tilfeller.

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie av Reminyl depotkapsler var sikkerhetsprofilen for behandling én gang daglig av samme frekvens og type som for tabletter.

Frekvensangivelse: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); og svært sjeldne ($< 1/10000$).

Organklassesystem	Bivirkningsfrekvens			
	Svært vanlig	Vanlig	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Dehydrering	
Psykiatriske lidelser		Hallusinasjon; Depresjon	Syns- hallusinasjon; Hørsels- hallusinasjon	
Nevrologiske sykdommer		Synkope; Svimmelhet; Tremor; Hodepine; Søvnighet; Letargi	Parestesier; Dysgeusi; Hypersomni; Krampeanfallet*; Ekstrapyramidal lidelse	
Øyesykdommer			Sløret syn	
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus	
Hjertesykdommer		Bradykardi	Supraventrikulære ekstrasystoler; AV blokk 1.grad; Sinusbradykardi; Palpitasjoner	AV-blokk fullstendig

Karsykdommer		Hypertensjon	Hypotensjon; Rødming	
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast; Kvalme	Abdominal- smerter; Smerter i øvre abdomen; Diare; Dyspepsi; Abdominalt ubehag	Brekninger	
Sykdommer i lever og galleveier				Hepatitt
Hud og underhuds- sykdommer			Hyperhidrose	Stevens-Johnson syndrom; Akutt generalisert eksantematøs pustulose; Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelkramper	Muskelsvakhet	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssted et		Fatigue; Asteni; Utilpasshet		
Undersøkelser		Vekttap	Forhøyede leverenzymmer	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall; Laserasjon		

* Klasserelaterte effekter rapportert med acetylkolinesterasehemmer demensmidler omfatter kramper/krampeanfall (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering med galantamin forventes å ligne symptomene ved overdosering med andre kolinergika. Disse virkningene omfatter generelt sentralnervesystemet, det parasympatiske nervesystemet, og den nevromuskulære koblingen. I tillegg til muskelsvakhet eller fascikulasjoner, kan noen eller alle symptomer på en kolinerg krise utvikles: alvorlig kvalme, oppkast, gastrointestinale kramper, spyttsekresjon, tåresekresjon, urinering, defekasjon, svette, bradykardi,

hypotensjon, kollaps og kramper. Økende muskelsvakhet sammen med trakeal hypersekresjon og bronkospasme, kan føre til livstruende tilstander i luftveiene.

Etter markedsføring har det i forbindelse med utilsiktet overdosering av galantamin vært rapporter om ”torsades de pointes”, QT-forlengelse, bradykardi, ventrikulær takykardi og kortvarig tap av bevissthet. I ett tilfelle der dosen var kjent ble åtte 4 mg tabletter (totalt 32 mg) tatt i løpet av en dag.

To andre ulykkestilfeller med inntak av 32 mg (kvalme, oppkast og tørr munn; kvalme, oppkast og substernal brystsmerte) og ett tilfelle med 40 mg (oppkast) resulterte i korte sykehusopphold for observasjon, med full rekonvalesens. En pasient som fikk 24 mg/dag, og hadde hatt hallusinasjoner i anamnesen de to foregående årene, fikk ved en feil 24 mg to ganger daglig i 34 dager. Pasienten utviklet hallusinasjoner som krevde sykehusinnleggelse. En annen pasient som stod på 16 mg/dag av miksturen tok ved vanvare 160 mg (40 ml). En time senere opplevde han svetting, oppkast, bradykardi og nærsynkope som gjorde det nødvendig med sykehusbehandling. Symptomene gikk over innen 24 timer.

Behandling

Som i alle overdosetilfeller, skal understøttende behandling gis. I alvorlige tilfeller kan antikolinergika som f.eks. atropin benyttes som generell antidot overfor kolinergika. En initialdose på 0,5 – 1,0 mg intravenøst anbefales, med ytterligere doser avhengig av klinisk respons.

Da strategiene for håndtering av overdoseringer er under kontinuerlig utvikling, anbefales det å kontakte Giftinformasjonen, som kan redegjøre for de nyeste anbefalinger for håndtering av en overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Middel mot demens; antikolinesteraser, ATC-kode: N06D A04.

Virkningsmekanisme

Galantamin, et tertiært alkaloid, er en selektiv, kompetitiv og reversibel inhibitor av acetylkolinesterase. I tillegg forsterker galantamin effekten av fysiologisk tilgjengelig acetylkolin på nikotinreseptorene, sannsynligvis ved binding til et allosterisk sete på reseptoren. Som konsekvens av dette oppnås en økt aktivitet i det kolinerge systemet med bedring i de kognitive funksjoner hos pasienter med Alzheimers demens.

Kliniske studier

Reminyl ble først utviklet som tabletter med dosering to ganger daglig. Galantamindosene som har vist effekt i placebokontrollerte kliniske studier med varighet 5-6 måneder, var 16, 24 og 32 mg/dag. Av disse dosene ble 16 mg og 24 mg/dag fastslått å ha best effekt i forhold til risiko, og er de anbefalte vedlikeholdsdoser.

Effekten av galantamin er studert ved hjelp av spesifikke måleparametre som evaluerer de tre hovedsymptomkompleksene av sykdommen, samt en overordnet (global) skala: ADAS-Cog (et prestasjonsbasert mål på kognisjon), DAD og ADCS-ADL-Inventory (som begge måler både basale og instrumentelle dagligdagse gjøremål, ”Neuropsychiatric Inventory” (en skala som måler adferdsforstyrrelser) og CIBIC-pluss (en helhetsvurdering foretatt av en uavhengig lege på grunnlag

av et klinisk intervju med pasient og pårørende).

Sammensatt responderanalyse basert på minst 4 poengs forbedring i ADAS-cog/11 sammenlignet med ”baseline”) og CIBIC-pluss uendret + forbedret (1-4), og DAD/ADL skår uendret + forbedret: *Se tabell under.*

Behandling	Minst 4 poengs forbedring fra baseline for ADAS-Cog/11 og CIBIC-pluss uendret eller forbedret							
	Endring i DAD ≥ 0 GAL-USA-1 og GAL-INT-1 (6. måned)				Endring i ADCS/ADLInventory ≥ 0 GAL-USA-10 (5. måned)			
	N	n (%) av respon- dere	Sammenligning med placebo		N	n (%) av Respon- dere	Sammenligning med placebo	
			Diff (95%CI)	p-verdi [†]			Diff (95%CI)	p-verdi [†]
<u>Klassisk ITT[#]</u>								
Placebo	422	21 (5,0)	—	—	273	18 (6,6)	—	—
Gal 16 mg/day	—	—	—	—	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Gal 24 mg/day	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
<u>Tradisjonell LOCF*</u>								
Placebo	412	23 (5,6)	—	—	261	17 (6,5)	—	—
Gal 16 mg/day	—	—	—	—	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg/day	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001

ITT:” Intent To Treat”

† CMH test av forskjell fra placebo.

* LOCF: Last Observation Carried Forward.

Effekten av Reminyl depotkapsler ble studert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie, GAL-INT-10, med doseøkning hver fjerde uke og et fleksibelt doseringsregime med 16 mg eller 24 mg per dag under en behandlingsperiode på 6 måneder. Reminyl tabletter ble gitt i en positiv kontrollgruppe. Effekten ble evaluert med ADAS-cog/11 og CIBIC-pluss skår som primær parameter og ADCS-ADL og NPI skår som sekundær parameter. Reminyl depotkapsler viste statistisk signifikant bedring i ADAS-Cog/11 skår sammenlignet med placebo, men viste ikke signifikant forskjell på CIBIC-skår sammenlignet med placebo. Resultatene på ADCS-ADL skår var signifikant bedre enn placebo etter 26 uker.

Sammensatt responderanalyse ved uke 26 basert på minst 4 poengs forbedring i ADAS-cog/11 sammenlignet med ”baseline”, total ADL skår uendret + forbedret (≥ 0), og ingen forverring i CIBIC-pluss skår (1-4): *Se tabell under.*

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p-verdi (Gal-PR* vs. Placebo)
	(N=245)	(N=225)	(N=238)	
Sammensatt respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

† Vanlige tabletter

* Depotkapsler

Vaskulær demens eller Alzheimers sykdom med cerebrovaskulær sykdom

Resultatene fra en 26-ukers dobbelt-blind placebo-kontrollert studie av pasienter med vaskulær demens og av pasienter med Alzheimers demens med samtidig cerebrovaskulær sykdom ("mixed dementia"), indikerer at den symptomatiske effekten av galantamin blir vedlikeholdt hos pasienter med Alzheimers demens med samtidig cerebrovaskulær sykdom (se pkt. 4.4). I en post-hoc subgruppe-analyse ble det ikke observert noen statistisk signifikant effekt på pasienter kun med vaskulær demens.

I en annen 26-ukers placebokontrollert studie av pasienter med sannsynlig vaskulær demens ble det ikke vist noen klinisk nytte ved bruk av galantamin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Galantamin er en alkalisk forbindelse med en ionisasjonskonstant (pKa 8.2). Stoffet er svakt lipofilt og har en fordelingskoeffisient (Log P) mellom n-oktanol/bufferløsning (pH 12) på 1.09. Løseligheten i vann (pH 6) er 31 mg/ml. Galantamin har tre chirale sentra. S,R,S-formen er den naturlige forekommende formen. Galantamin metaboliseres via forskjellige cytokromer, hovedsakelig CYP2D6 og CYP3A4. Noen av metabolittene som dannes ved nedbrytning av galantamin er vist å være aktive *in-vitro*, men har ingen betydning *in-vivo*.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten er høy, $88.5 \pm 5.4\%$. Reminyl depotkapsler er bioekvivalente med konvensjonelle tabletter gitt to ganger daglig med hensyn til AUC_{24h} og C_{min}. C_{max} ble oppnådd etter 4,4 timer og var ca 24 % lavere enn for tablettene. Samtidig matinntak har ingen signifikant påvirkning av AUC for depotkapslene. C_{max} økte med ca. 12 % og T_{max} økte med ca 30 minutter når kapslene ble gitt etter måltid. Disse forskjellene anses ikke å ha klinisk betydning.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er 175 liter. Plasmaproteinbindingsgraden er lav, ca. 18 %.

Biotransformasjon

Opptil 75 % av galantamindosen elimineres via metabolisme. *In-vitro* studier indikerer at CYP2D6 er involvert i dannelsen av O-desmetylgalantamin, mens CYP3A4 er involvert i dannelsen av N-oxid-galantamin. Ekskresjonen av total mengde radioaktivitet i urin og feces var ikke forskjellige hos pasienter med vesentlig redusert CYP2D6 metabolismekapasitet sammenlignet med pasienter med høy metabolismekapasitet for CYP2D6. I plasma fra pasienter med vesentlig redusert metabolismekapasitet og hos pasienter med høy metabolismekapasitet, ble mesteparten av radioaktiviteten gjenfunnet som uforandret galantamin og dets glukuronid. Ingen av de aktive metabolittene av galantamin (norgalantamin, O-desmetylgalantamin og O-desmetyl-norgalantamin) kunne detekteres i sin ukonjugerte form i plasma fra pasienter med vesentlig redusert metabolismekapasitet og fra pasienter med høy metabolismekapasitet etter en enkelt dose. Norgalantamin kunne detekteres i plasmaprøver fra pasienter etter flere doser, men representerte ikke mer enn 10 % av gitt galantamin. *In vitro* studier indikerer at galantamins inhiberende potensiale overfor hovedformene av humant cytochrome P450 er veldig lite.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonen av galantamin avtar bi-eksponensielt, med en terminal halveringstid i

størrelsesorden 8-10 timer hos friske forsøkspersoner. Typisk peroral clearance i målgruppen er ca. 200 ml/min med variasjon mellom forsøkspersonene på ca. 30 % funnet i populasjonsanalyser. Syv dager etter en enkelt peroral dose på 4 mg ³H-galantamin, 90-97 % av radioaktiviteten gjenfinnes i urinen og 2.2-6.3 % i feces. Etter intravenøs infusjon og peroral administrering, ble 18-22 % av dosen utskilt som uforandret galantamin i urinen i løpet av 24 timer, med en renal clearance på 68.4 ± 22.0 ml/min, hvilket representerer 20-25 % av den totale plasmaclearance.

Dose-linearitet

De farmakokinetiske egenskapene for galantamin i Reminyl depotkapsler er proporsjonale med dosen innenfor det studerte doseintervallet 8 mg til 24 mg en gang daglig hos eldre og yngre pasienter.

Karakteristika hos pasienter med Alzheimers sykdom

Data fra kliniske studier med pasienter indikerer at plasmakonsentrasjonen av galantamin hos pasienter med Alzheimers sykdom er 30-40 % høyere enn hos friske forsøkspersoner. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser, er clearance hos kvinner 20 % lavere enn hos menn. Det ble ikke funnet at alder eller rase hadde noen påviselig effekt på galantamin-clearance. Galantamin-clearance hos pasienter med vesentlig redusert metabolismekapasitet via CYP2D6 er ca. 25 % lavere enn hos pasienter med høy metabolismekapasitet, men det ble ikke observert bimodalitet i populasjonen. Pasientens metabolske status er derfor ikke klinisk relevant for populasjonen sett under ett.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonen av galantamin avtar med avtagende kreatininclearance, observert i en studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med Alzheimer pasienter, er ikke plasmakonsentrasjonen økt hos pasienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min. Man forventer derfor ingen økning i bivirkninger, og det er ikke nødvendig med dosejusteringer (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken av galantamin hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6) var sammenlignbare med plasmakonsentrasjonene hos friske forsøkspersoner. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7-9), var AUC og halveringstiden for galantamin økt med ca. 30 % (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det ble ikke observert noen tilsynelatende korrelasjon mellom gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon og effektparametre (f.eks. endringer i ADAS-Cog 11 og CIBIC-pluss ved måned 6) i store fase III studier med doseregimer 12 mg og 16 mg to ganger daglig. Disse resultatene indikerer at maksimale effekter kan oppnås med dosene som er studert.

Plasmakonsentrasjonen hos pasienter som besvimte lå i samme området som hos andre pasienter behandlet med samme dose.

Det er vist at forekomsten av kvalme er korrelert med høyere plasmakonsentrasjoner (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste en lett forsinkelse av utviklingen hos rotte og kanin ved doser som er under grensen for toksisk påvirkning av gravide hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Depotpellets:

Dietylftalat
Etylcellulose
Hypromellose
Makrogol 400
Maisstivelse
Sukrose

Kapsel:

Gelatin
Titandioksid (E171)

16 mg depotkapslene inneholder også rødt jernoksid (E172).

24 mg depotkapslene inneholder også rødt jernoksid (E172) og gult jernoksid (E172).

Trykk:

Skjellakk
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

8 mg kapsler: 7 og 28 depotkapsler (PVC-PE-PVDC/Alu-blister), 300 depotkapsler (HDPE-boks).

16 mg kapsler: 7, 28, 56 og 84 depotkapsler (PVC-PE-PVDC/Alu-blister), 300 depotkapsler (HDPE-

boks).

24 mg kapsler: 7, 28, 56 og 84 depotkapsler (PVC-PE-PVDC/Alu-blister), 300 depotkapsler (HDPE-boks).

Startpakning: 28 depotkapsler 8 mg (PVC-PE-PVDC/Alu-blister) og 28 depotkapsler 16 mg (PVC-PE-PVDC/Alu-blister).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

8 mg: 04-2774
16 mg: 04-2775
24 mg: 04-2776
Startpakning: 04-2777

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.11.2004
Dato for siste fornyelse: 01.03.2010

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2025