

 29. juni 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Galantamin "Stada", hårde depotkapsler**

**0. D.SP.NR.**

 27651

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Galantamin "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 8 mg kapsel indeholder 8 mg galantamin (som hydrobromid).

Hver 16 mg kapsel indeholder 16 mg galantamin (som hydrobromid).

Hver 24 mg kapsel indeholder 24 mg galantamin (som hydrobromid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde depotkapsler

8 mg

Uigennemsigtige, hvide, hårde gelatinekapsler str. 2 indeholdende en rund, bikonveks depottablet på 8 mg.

16 mg

Uigennemsigtige, svagt lyserøde, hårde gelatinekapsler str. 2 indeholdende to runde bikonvekse depottabletter på 8 mg.

24 mg

Uigennemsigtige, orange, hårde gelatinekapsler str. 2 indeholdende tre runde bikonvekse depottabletter på 8 mg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Galantamin "Stada" er indikeret til symptomatisk behandling af mild til moderat alvorlig demens af Alzheimer-typen.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

**Voksne/ældre**

*Før behandlingen begynder*

En sandsynlig diagnose på demens af Alzheimer-typen skal være bekræftet ud fra de gældende, kliniske retningslinjer (se pkt. 4.4).

*Begyndelsesdosis*

Den anbefalede begyndelsesdosis er 8 mg/dag i 4 uger.

*Vedligeholdelsesdosis*

* Tolerancen over for og dosis af galantamin bør revurderes regelmæssigt, gerne i løbet af de første 3 måneder efter behandlingens start. Derefter skal de kliniske fordele ved galantamin og patientens tolerance vurderes igen regelmæssigt ud fra de gældende, kliniske retningslinjer. Vedligeholdelsesbehandlingen kan fortsættes, så længe der er terapeutiske fordele, og patienten tåler behandlingen med galantamin. Seponering af galantamin bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt, eller patienten ikke længere tåler behandlingen.
* Den initiale vedligeholdelsesdosis er 16 mg/dag, og patienterne bør fortsætte med 16 mg/dag i mindst 4 uger.
* En stigning til en vedligeholdelsesdosis på 24 mg/dag bør overvejes på individuel basis efter behørig vurdering af kliniske fordele og tolerance.
* Hos individuelle patienter, som ikke udviser forøget respons, eller som ikke tåler 24 mg/dag, bør man overveje en dosisreduktion til 16 mg/dag.

*Seponering*

* Der er ingen rebound-effekt efter pludselig seponering af behandlingen (f.eks. ved forberedelse til operation).

*Skift til Galantamin "Stada" depotkapsler fra behandling med galantamin tabletter eller galantamin oral opløsning*

Det anbefales at administrere den samme totale daglige dosis af galantamin til patienten. Patienter, som skifter til administration en gang daglig, skal tage deres sidste dosis af galantamin tabletter eller oral opløsning om aftenen og begynde behandling med Galantamin "Stada" depotkapsler en gang daglig den følgende morgen.

***Særlige patientgrupper***

*Nyreinsufficiens*

Plasmakoncentrationen af galantamin kan være forhøjet hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Til patienter med en kreatininclearance ≥9 ml/min. kræves der ingen dosisjustering.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 9 ml/min), er brugen af galantamin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Plasmakoncentrationen af galantamin kan blive øget hos patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) anbefales det, ud fra farmakokinetisk modellering, at doseringen påbegyndes med en 8 mg depotkapsel en gang hver anden dag, fortrinsvist indtaget om morgenen i 1 uge. Derefter bør patienter fortsætte med 8 mg en gang daglig i 4 uger. Hos disse patienter bør daglige doser ikke overskride 16 mg.

Brugen af galantamin er kontraindikeret hos patienter med en Child-plugh-score over 9 (se pkt. 4.3). Der kræves ingen dosisjustering til patienter med mild leverinsufficiens.

*Samtidig behandling*

For patienter, som er behandlet med potente CYP2D6- og CYP3A4-hæmmere, kan reduktion af dosis overvejes (se pkt. 4.5).

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevante indikationer for galantamin i den pædiatriske population.

Administration

Galantamin "Stada" depotkapsler bør gives oralt en gang daglig om morgenen, helst sammen med mad.

Kapslerne skal sluges hele sammen med væske.

Kapslerne må ikke tygges eller knuses. Sørg for et tilstrækkeligt væskeindtag i behandlingsperioden (se pkt. 4.8).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1

Fordi der ikke foreligger data vedrørende anvendelse af galantamin til patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-score over 9) og (i patienter med en kreatinin-clearance under 9 ml/min.), er galantamin kontraindiceret til disse patientgrupper. Galantamin er kontraindiceret til patienter, som både har signifikant nyre- og leverdysfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Typer af demens

Galantamin er indiceret til patienter med mild til moderat demens af Alzheimer-typen. Der er ikke påvist fordele med galantamin til patienter med andre typer af demens eller andre typer hukommelsessvækkelse. I to kliniske forsøg af 2 års varighed på personer med mild, kognitiv svækkelse (mildere type af hukommelsessvækkelse som ikke opfylder kriterierne for Alzheimers demens) blev der ikke påvist nogen fordel ved behandlingen med galantamin, hverken ved at forsinke den kognitive svækkelse eller ved at reducere den kliniske udvikling af demens. Mortalitetsniveauet i galantamin-gruppen var signifikant højere end i placebo-gruppen: 14/1026 (1,4 %) i galantamin-gruppen og 3/1022 (0,3 %) i placebo-gruppen. Der var forskellige årsager til dødsfaldene. Ca. halvdelen af døds­fal­dene i galantamin-gruppen havde forskellige vaskulære årsager (myokardieinfarkt, slagtilfælde og pludseligt dødsfald). Relevansen af dette for behandlingen af patienter med demens af Alzheimer-typen er ukendt. Der blev ikke observeret øget mortalitet i galantamin-gruppen i et langsigtet, randomiseret, placebokontrolleret studie med 2.045 patienter med mild til moderat Alzheimers sygdom. Mortalitetsraten i placebogruppen var signifikant højere end i galantamin-gruppen. Der var 56 /1.021 (5,5%) dødsfald hos patienter, der modtog placebo og 33/ 1.024 (3,2%) dødsfald hos patienter, der modtog galantamin (*hazard ratio* og 95% konfidensintervaller på 0,58 [0,37, 0,89]; p = 0,011).

En diagnose på Alzheimer-demens bør stilles efter gældende retningslinjer af en erfaren læge. Behandlingen med galantamin bør finde sted under lægeligt tilsyn og bør kun påbegyndes, såfremt der er en omsorgsperson til stede, som regelmæssigt kan overvåge patientens medicinindtagelse.

Alvorlige hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom og akut generaliseret eksantematøs pustulose) er blevet rapporteret hos patienter, der fik galantamin (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienterne informeres om tegn på alvorlige hudreaktioner, og at behandlingen afbrydes ved den første forekomst af hududslæt.

*Monitorering af vægt*

Patienter med Alzheimers sygdom taber sig. Behandling med cholinesterasehæmmere, herunder galantamin, er blevet forbundet med vægttab hos disse patienter. Under behandlingen bør patientens vægt overvåges.

*Forhold, der kræver forsigtighed*Som for andre cholinomimetika, bør galantamin gives med forsigtighed ved følgende tilstande:

*Lidelser i hjertet*

Grundet deres farmakologiske virkning kan cholinerge lægemidler have vagotonisk virkning på hjertefrekvensen, herunder bradykardi og alle typer af atrioventrikulær knudepunktsblok (se pkt. 4.8). Risikoen for denne effekt kan være særlig vigtig for patienter med syg sinussyndrom eller andre supraventrikulære overledningsforstyrrelser i hjertet, eller som tager medicin, som samtidig væsentligt nedsætter hjertefrekvensen, f.eks. digoxin og betablokkere eller for patienter med ukorrigeret elektrolytforstyrrelse (f.eks. hyperkaliæmi og hypokaliæmi).

Der skal derfor udvises forsigtighed, når der gives galantamin til patienter med cardiovaskulære sygdomme, f.eks. i perioden umiddelbart efter et myokardieinfarkt, nylig atrieflimren, hjerteblok gr. II eller højere, ustabil angina pectoris, eller hjerteinsufficiens (CHF), især NYHA gr. III-IV.

Der har været indberetninger af QTc-forlængelse hos patienter, som fik terapeutiske doser af galantamin, og af torsade de pointes i forbindelse med overdosering (se pkt. 4.9). Galantamin skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med forlængelse af QTc-intervallet, hos patienter i behandling med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet, samt hos patienter med relevant præeksisterende hjertesygdom eller elektrolytforstyrrelse.

I en samlet analyse af placebo-kontrollerede studier med patienter med Alzheimers demens, som blev behandlet med galantamin, blev der observeret en øget frekvens af visse cardiovaskulære bivirkninger (se pkt. 4.8).

*Lidelser i mave- tarmkanalen*

Patienter med øget risiko for udvikling af peptisk ulcus, f.eks. patienter med kendt ulcus-sygdom, eller som er prædisponeret for disse tilstande, inklusive patienter som er i samtidig behandling med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), bør overvåges for symptomer. Anvendelsen af galantamin anbefales ikke til patienter med gastro-intestinal obstruktion eller en nylig gastro-intestinal operation.

*Lidelser i nervesystemet*

Krampeanfald er blevet rapporteret ved brug af galantamin (se pkt. 4.8). Anfaldsaktiviteten kan også være en manifestation af Alzheimers sygdom. I sjældne tilfælde kan øgning af cholinerg tonus forværre parkinson-symptomer.

I en samlet analyse af placebo-kontrollerede studier med patienter med Alzheimers demens, som blev behandlet med galantamin, blev der i ikke-almindelige tilfælde observeret cerebrovaskulære tilfælde (se pkt. 4.8). Dette bør tages i betragtning, når galantamin ordineres til patienter med cerebrovaskulær sygdom.

*Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum*

Cholinerge lægemidler bør ordineres med forsigtighed til patienter med kendt alvorlig astma eller obstruktiv pulmonal sygdom eller aktive lungeinfektioner (f.eks. pneumoni).

*Lidelser i nyre og urinveje*

Anvendelsen af galantamin anbefales ikke til patienter med urinvejsobstruktion eller en nylig blæreoperation.

*Kirurgiske og medicinske procedure*

Galantamin kan, ligesom andre cholinerge lægemidler, forstærke muskelafslapning af succinylcholin-typen under bedøvelse, især i tilfælde af pseudocholinesterase-mangel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Farmakodynamiske interaktioner*

På grund af galantamins virkemåde bør det ikke gives sammen med andre cholinerge lægemidler (f.eks. ambenonium, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigimin eller systemisk indgivet pilocarpin). Galantamin kan muligvis antagonisere virkningen af anticholinerge lægemidler. Hvis anticholinerge lægemidler som f.eks. atropin seponeres pludseligt, er der er risiko for, at galantamins virkning kan forstærkes. Som forventet ved cholinerge lægemidler er en farmakodynamisk interaktion mulig med præparater, som nedsætter hjertefrekvensen betydeligt, f.eks. digoxin, betablokkere, visse kalciumkanal­blokkere og amiodaron. Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som kan forårsage torsades de pointes. I sådanne tilfælde skal EKG overvejes.

Galantamin kan, ligesom andre cholinerge lægemidler, forstærke muskelafslapning af succinylcholin-typen under bedøvelse især ved pseudocholinesterase-mangel.

*Farmakokinetiske interaktioner*

Multi-metaboliske processer og renal udskillelse er involveret i eliminationen af galantamin. Risikoen for klinisk relevante interaktioner er lav. Imidlertid kan forekomst af signifikante interaktioner være klinisk relevant i enkeltstående tilfælde.

Samtidig indtagelse af føde nedsætter galantamins absorptionshastighed, men påvirker ikke absorptionens udstrækning. Det anbefales, at Galantamin "Stada" indtages sammen med føde for at minimere de cholinerge bivirkninger.

*Andre præparater, som kan indvirke på galantamins metabolisme*

Væsentlige lægemiddelinteraktionsforsøg har vist en stigning i galantamins biotilgængelighed på ca. 40 % ved samtidig administration af paroxetin (en potent CYP2D6-hæmmer) og på 30 % og 12 % ved samtidig behandling med ketoconazol og erythromycin (begge CYP3A4-hæmmere). Derfor kan patienter ved påbegyndelse af behandling med potente CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, paroxetin eller fluoxetin) eller CYP3A4 (f.eks. ketaconazol eller ritonavir) opleve en øget forekomst af cholinerge bivirkningsreaktioner, fortrinsvis kvalme og opkastninger. Baseret på tolerance kan der under disse forhold overvejes en reduktion af vedligeholdelsesdosis af galantamin (se pkt. 4.2).

Memantin, en NMDA-receptorantagonist (N-metyl-D-aspartat), havde ved en dosis på 10 mg en gang daglig i 2 dage efterfulgt af 10 mg to gange daglig i 12 dage ingen effekt på farmakokinetikken for galantamin (som galantamin depotkapsler 16 mg en gang daglig) ved steady state.

*Galantamins virkning på andre lægemidlers metabolisme*

Terapeutiske doser galantamin på 24 mg/dag havde ingen virkning på digoxins kinetik, selvom der kan ske farmakodynamiske interaktioner (se også "Farmakodynamiske interaktioner").

Terapeutiske doser galantamin på 24 mg/dag havde ingen virkning på kinetik og protrombin-tid for warfarin.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for galantamin under graviditet. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der bør udvises forsigtighed, ved ordinering til gravide kvinder.

Amning

Det vides ikke, hvorvidt galantamin udskilles i modermælken, og der foreligger ingen undersøgelser med ammende mødre. Derfor bør kvinder, der indtager galantamin, ikke amme.

Fertilitet

Virkningen af galantamin på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet evalueret.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Galantamin påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Symptomerne inkluderer svimmelhed og somnolens, især i behandlingens første uger.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen nedenfor viser data opnået med galantamin i 7 placebokontrollerede, dobbeltblindede kliniske studier (N=6502), fem åbne kliniske studier (N=1454) og fra spontane postmarketing-rapporter.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger var kvalme (21 %) og opkastning (11 %). De forekom hovedsageligt i titreringsperioderne, varede mindre end en uge i de fleste tilfælde og hovedparten af patienterne havde en episode. Ordination af antiemetika og sikring af tilstrækkeligt væskeindtag kan være gavnligt i disse tilfælde.

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebo kontrolleret klinisk studie, var sikkerheds­profilen af behandling med galantamin depotkapsler en gang daglig tilsvarende i frekvens og natur til sikkerhedsprofilen for galantamin tabletter.

Frekvens estimater: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000); og meget sjælden (< 1/10.000).

| **System organklasser** | **Bivirkning****Frekvens** |
| --- | --- |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit | Dehydrering |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Hallucinationer; depression | Visuelle hallucinationer; auditive hallucinationer  |  |
| **Nervesystemet** |  | Synkope;svimmelhed;rysten;hovedpine;somnolens; letargi | Paræstesi; dysgeusi; hypersomni;kramper\* |  |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus |  |
| **Hjerte** |  | Bradykardi  | Supraventriku-lære ekstrasystoler; atrioventriku-lært blok af første grad; sinus bradykardi; palpitation | Atrioventri-kulær blok komplet. |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension | Hypotension; rødmen |  |
| **Mave- tarm kanalen** | Opkastning;Kvalme | Abdominal-smerter; øvre abdominal-smerter; diarre; dyspepsi; abdominalt ubehag | Opkastnings-fornemmelse |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Hepatitis |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Hyperhidrose | Stevens-Johnsons syndrom;Akut genera-liseret eksantema-tøs pustulose;Erythema multiforme |
| **Knogler, led muskler og bindevæv**  |  | Muskelkramper | Muskelsvaghed |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Træthed; asteni;ubehag |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægttab | Forhøjede leverenzymer |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings komplikationer** |  | Fald; laceration |  |  |

\* Klasse-relaterede virkninger rapporteret med acetylcholinesterase-hæmmer antidemens lægemidler inklusive rystelser/kramper (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Tegn og symptomer på betydelig overdosering af galantamin forudses at svare til overdosering af andre cholinerge lægemidler. Disse symptomer omfatter generelt hele nervesystemet, det parasympatiske nervesystem og den neuromuskulære overgang. Foruden muskelsvaghed eller fasikulationer kan nogle eller alle tegn på en cholinerg krise opstå: Svær kvalme, opkastning, gastro-intestinale kramper, spytafsondring, tåreflåd, vandladning, defækation, sveden, bradykardi, hypotension, kollaps og kramper. Forøget muskelsvaghed sammen med trakeal hypersekretion og bronkospasmer kan føre til kompromittering af de vitale luftveje.

Efter markedsføringen har der været rapporteringer om torsade de pointes, QT-forlængelse, bradykardi, ventrikulær takykardi og kortvarigt bevidsthedstab i forbindelse med utilsigtede overdoser af galantamin. I ét tilfælde, hvor dosis var kendt, blev 8 tabletter (i alt 32 mg) indtaget på en enkelt dag.

To yderligere rapporter omhandlende utilsigtet indtagelse af 32 mg (kvalme, opkast og mundtørhed; kvalme, opkast og substernale brystsmerter) og en rapport om utilsigtet indtagelse af 40 mg (opkast), resulterede i kortvarig hospitalsindlæggelse til observation. Patienten kom sig fuldstændigt. En patient, der gennem de sidste år 2 havde oplevet hallucinationer, indtog ved fejl 24 mg 2 gange daglig i 34 dage, i stedet for det ordinerede 24 mg daglig. Patienten udviklede hallucinationer der krævede hospitalsindlæggelse. En anden patient, hvis ordination var oral opløsning 16 mg daglig, indtog utilsigtet 160 mg (40 ml). Patienten oplevede øget svedtendens, opkast, bradykardi og en nær-synkope en time efter, som krævede behandling på et hospital. Han blev symptomfri efter 24 timer.

Behandling

Som ved ethvert tilfælde af overdosering bør anvendes generelt understøttende foranstaltninger. I alvorlige tilfælde kan der anvendes anticholinergika som f.eks. atropin som generel antidot for cholinerge lægemidler. En begyndelsesdosis på 0,5-1,0 mg intravenøst anbefales med efterfølgende doser baseret på det kliniske respons.

Da strategierne for behandling af overdosering udvikles løbende, tilrådes det at kontakte en giftinformationscentral med henblik på at finde de seneste anbefalinger for behandling af en overdosis.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 06 DA 04. Antidemens lægemidler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Galantamin, en tertiær alkaloid, er en selektiv, kompetitiv og reversibel acetylcholin­esterasehæmmer. Desuden forøger galantamin acetylcholins indre virkning på nikotinreceptorer, sandsynligvis ved binding til et allosterisk sted på receptoren. Dette medfører en øget aktivitet i det cholinerge system, samtidig med at en forbedret kognitiv funktion kan opnås hos patienter med demens af Alzheimer typen.

Kliniske studier

Galantamin blev oprindelig udviklet som tabletter med omgående udløsning til indgift 2 gange daglig. Den effektive dosering af galantamin i disse placebokontrollerede kliniske studier med 5-6 måneders varighed var 16, 24 og 32 mg/dag. Af disse doser besluttedes 16 og 24 mg/dag at have det bedste forhold mellem fordele og ulemper og er de anbefalede vedligeholdelsesdoser. Galantamin virkning er blevet påvist ved anvendelse af effektmålinger, som evaluerer denne sygdoms tre største symptomkomplekser og en global skala: ADAS-cog/11 (performance-baseret kognitionsmåling), DAD og ADCS-ADL-Inventory (målinger af basis og skala for det daglige aktivitetsniveau), Neuropsychiatric Inventory (en skala, som måler adfærdsforstyrrelser) og CIBIC-plus (en global vurdering foretaget af en uvildig læge baseret på klinisk interview med patienten og omsorgspersonen).

**Kompositionsresponsanalyse baseret på mindst 4 points forbedring i ADAS-Cog/11 sammenlignet med baseline og CIBIC-plus uforandret + forbedret (1-4) og DAD/ADL-score uforandret + forbedret (jf. nedenstående tabel).**

|  |
| --- |
| Mindst 4 points forbedring i forhold til baseline i ADAS-Cog/11 og CIBIC-plus uforandret + forbedret |
| Behandling | Ændring i DAD ≥0GAL-USA-1 og GAL-INT-1 (måned 6) | Ændring i ADCS/ADL-Invetory ≥0GAL-USA-10 (måned 5) |
| n | n (%) af respon­denter | Sammenligning med placebo | n | n (%) af respon­denter | Sammenligning med placebo |
| Diff.(95% CI) | p-værdi† | Diff.(95% CI) | p-værdi† |
| *Klassisk ITT#* |
| Placebo | 422 | 21 (5,0) | - | - | 273 | 18 (6,6) | - | - |
| Gal. 16 mg/dag | - | - | - | - | 266 | 39 (14,7) | 8,1 (3, 13) | 0,003 |
| Gal. 24 mg/dag | 424 | 60 (14,2) | 9,2 (5, 13) | <0.001 | 262 | 40 (15,3) | 8,7 (3, 14) | 0,002 |
| *Traditionel LOCF\** |
| Placebo | 412 | 23 (5,6) | - | - | 261 | 17 (6,5) | - | - |
| Gal. 16 mg/dag | - | - | - | - | 253 | 36 (14,2) | 7,7 (2, 13) | 0,005 |
| Gal. 24 mg/dag | 399 | 58 (14,5) | 8,9 (5, 13) | <0.001 | 253 | 40 (15,8) | 9,3 (4, 15) | 0,001 |
| *# ITT: Intent to treat.*† CMH-test af forskel i forhold til placebo\* LOCF: Sidste observation overføres |

Virkningen af galantamin depotkapsler blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, GAL-INT-10, vha. en 4-ugers dosisøgning, fleksibel dosering på 16 eller 24 mg/dag med en behandllingsvarighed på 6 måneder. Galantamin tabletter med omgående udløsning (Gal-IR) blev tilføjet som en positiv kontrolgruppe. Effekten blev vurderet vha. ADAS-cog/11 og CIBIC-plus-score som co-primære effektkriterier, og ADCS-ADL og NPI-scorer som sekundære slutpunkter.

Galantamin depotkapsler (Gal-PR) viste statistisk signifikante forbedringer i ADAS-cog/11-score sammenlignet med placebo, men var ikke statistisk forskellig fra CIBIC-plus-score sammenlignet med placebo. Resultaterne af ADCS-ADL-score var statistisk signifikant bedre end placebo i uge 26.

**Kompositionsresponsanalyse i uge 26 baseret på mindst 4 points forbedring i ADAS-cog/11 sammenlignet med baseline, samlet ADL-score uforandret + forbedret (≥0) og CIBIC-plus-score (1-4) uforandret (jf. nedenstående tabel).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| GAL-INT-10 | Placebo | Gal-IR† | Gal-PR\* | p-værdi(Gal-PR\* versus placebo) |
|  | (n = 245) | (n = 225) | (n = 238) |  |
| Sammensat respons: n (%) | 20 (8,2) | 43 (19,1) | 38 (16,0) | 0,008 |
| † Tabletter med omgående udløsning\* Depotkapsler |

*Vaskulær demens eller Alzheimers sygdom med cerebrovaskulær sygdom*

Resultaterne fra et 26-ugers, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, hvor patienter med vaskulær demens og patienter med Alzheimers sygdom med samtidig cerebrovaskulær sygdom (”blandet demens”) indgik, indikerer at den symptomatiske effekt af galantamin opretholdes hos patienter med Alzheimers sygdom med samtidig cerecrovaskulær sygdom (se pkt. 4.4). I en post-hoc analyse af en undergruppe med patienter, der udelukkende havde vaskulær demens, sås ingen statistisk signifikant effekt.

I et andet 26-ugers placebokontrolleret studie med patienter med sandsynlig vaskulær demens påvistes ingen kliniske fordele ved behandlingen med galantamin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Galantamin er en alkalisk forbindelse med en ionisationskonstant (pKa 8,2). Den er let lipofil og har en fordelingskoefficient (Log P) mellem n-oktanol/bufferopløsning (pH 12) på 1,09. Opløseligheden i vand (pH 6) er 31 mg/ml. Galantamin har tre chirale centre. S, R, S-formen er den naturligt forekommende. Galantamin metaboliseres delvis af forskellige cytokromer, hovedsagelig CYP2D6 og CYP3A4. Nogle af metabolitterne, som dannes under nedbrydningen af galantamin, har vist sig at være aktive in vitro, men er uden betydning *in vivo*.

Absorption

Galantamins absolutte biotilgængelighed er høj: 88,5 ± 5,4 %.

Galantamin depotkapsler er bioækvivalente med tabletterne med omgående udløsning indgivet to gange daglig, hvad angår AUC24h og Cmin.

Cmax-værdien nås efter 4,4 timer og er ca. 24 % lavere end ved tabletterne.

Føde har ingen væsentlig virkning på AUC for depotkapslerne.

Cmax blev øget med ca. 12 % og Tmax øget med ca. 30 minutter, når kapslen blev givet efter føde. Men disse ændringer er dog højst sandsynlig ikke klinisk signifikante.

Fordeling

Middel distributionsvolumen er 175 l. Plasmaproteinbindingen er lav: 18 %.

Biotransformation

Op til 75 % af den doserede galantamin udskilles via metabolismen. *In vitro*-forsøg tyder på, at CYP2D6 er medvirkende til dannelsen af O-desmethylgalantamin, og CYP3A4 er medvirkende til dannelsen af N-oxid-galantamid. Udskillelsesniveauerne af total radioaktivitet i urin og fæces var ikke forskellig mellem ringe og udtalte CYP2D6-omsættere. I plasma fra ringe og udtalte omsættere udgjorde uforandret galantamin og dets glucuronid det meste af prøvens radioaktivitet. Ingen af galantamins aktive metabolitter (norgalantamin, O-desmethylgalantamin og O-desmethyl-norgalantamin) kunne spores i deres ukonjugerede form i plasma fra ringe og udtalte omsættere efter enkelt dosering. Norgalantamin kunne spores i plasma fra patienter efter flere doseringer, men udgjorde ikke mere end 10 % af galantamin-niveauerne. *In vitro*-forsøg tyder på, at den potentielle hæmning af galantamin, hvad angår de større former for human cytokrom P450, er meget lav.

Elimination

Galantamins plasmakoncentrationer aftager bi-eksponentielt med en terminal halveringstid på ca. 8-10 timer hos raske individer. Typisk oral clearance i målpopulationen er ca. 200 ml/min. med inter-individ variation på 30 % som udledt af populationsanalysen med tabletter med omgående udløsning. Syv dage efter en enkelt oral dosis 4 mg 3H-galantamin er 90-97 % af radioaktiviteten genfundet i urinen og 2,2–6,3 % i fæces. Efter intravenøs infusion og oral indgift blev 18-22 % af dosis udskilt som uforandret galantamin i urinen over 24 timer med en renal clerance på 68,4 ± 22,0 ml/min, hvilket repræsenterer 20-25 % af den totale plasma clearance.

Dosislinearitet

Galantamin depotkapslers farmakokinetik er dosisproportional inden for det undersøgte dosisinterval på 8-24 mg en gang daglig hos ældre og unge.

**Karakteristika hos patienter med Alzheimers**

Data fra kliniske studier med patienter indikerer, at plasmakoncentrationer af galantamin hos patienter med Alzheimers sygdom er 30-40 % højere end hos raske unge individer primært pga. den fremskredne alder og nedsat nyrefunktion. Baseret på den populations-farmakokinetiske analyse er clearance hos kvindelige individer 20 % lavere sammenlignet med mandlige. Galantamins clearance i ringe CYP2D6-omsættere er omkring 25 % lavere end i udtalte omsættere, men der blev ikke observeret nogen bimodalitet i populationen. Derfor betragtes patientens metaboliske status ikke at være af klinisk relevans i den samlede population.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*
Elimination af galantamin falder med faldende kreatinin-clearance som observeret i et studie med patienter med nyreinsufficiens. Sammenlignet med Alzheimer-patienter, øgedes maksimale og minimale plasmakoncentrationer ikke hos patienter med en kreatinin clearance på ≥ 9 ml/min. Derfor forventes ingen stigning i bivirkninger, og dosisjusteringer er ikke nødvendige (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Galantamins farmakokinetik hos individer med mild leverinsufficiens (Child-Pugh score 5-6) var sammenlignelig med raske individers. Hos patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score 7-9) var AUC og galantamins halveringstid forøget med omkring 30 % (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der blev ikke observeret nogen iøjnefaldende sammenhæng mellem gennemsnitlige plasmakoncentrationer og effektparametre (dvs. forandring i ADAS-Cog/11 og CIBIC-plus i måned 6) i de store fase III-studier med en dosering på 12 og 16 mg 2 gange daglig.

Plasmakoncentrationer hos patienter, som havde synkope lå inden for den samme skala som hos andre patienter ved samme dosering.

Forekomsten af kvalme hænger sammen med højere maksimale plasmakoncentrationer (se pkt. 4.5).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data antyder ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Toksicitetsstudier vedrørende forplantning viste en svag forsinkelse i rotters og kaniners udvikling ved doser som er under tærsklen for toksicitet hos gravide kvinder.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselindhold (= depottabletter)*

Cellulose mikrokrystallinsk

Hypromellose

Ethylcellulose

Magnesiumstearat

*Kapselskal*

*8 mg*

Gelatine

Titandioxid (E171)

*16 mg*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

*24 mg*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Erythrosin (E127)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Transparent PVC/PE/PVDC-aluminiumblister.

Pakningsstørrelser

8 mg: 10, 28, 30, 56, 90, 100, 300 depotkapsler.

16 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100, 300 depotkapsler.

24 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100, 300 depotkapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastr. 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 8 mg: 48195

 16 mg: 48196

 24 mg: 48197

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. februar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. juni 2021