

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Galantamin Krka 8 mg kovat depotkapselit
Galantamin Krka 16 mg kovat depotkapselit
Galantamin Krka 24 mg kovat depotkapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

8 mg: Yksi kova depotkapseli sisältää 8 mg galantamiinia (hydrobromidina).
16 mg: Yksi kova depotkapseli sisältää 16 mg galantamiinia (hydrobromidina).
24 mg: Yksi kova depotkapseli sisältää 24 mg galantamiinia (hydrobromidina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

8 mg: Valkoiset kapselit, koko 2 (kapselin pituus: 17,6 - 18,4 mm), kapselikuoressa merkintä 'G8' ja kapselin sisällä yksi soikea, valkoinen, depottabletti.
16 mg: Vaaleanpunaiset kapselit, koko 1 (kapselin pituus: 19,0 – 19,8 mm), joiden kapselikuoressa merkintä 'G16' ja kapselin sisällä kaksi soikeaa, valkoista, depottablettia.
24 mg: Oranssi-vaaleanpunaiset kapselit, koko 0 el (kapselin pituus: 23,8 – 24,6 mm), joiden kapselikuoressa merkintä 'G24' ja kapselin sisällä kolme soikeaa, valkoista, depottablettia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Galantamin Krka -depotkapselit on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvan lievän tai kohtalaisen vaikean dementian oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset / iäkkäät

Ennen hoidon aloittamista

Todennäköisen Alzheimerin taudista johtuvan dementian diagnoosi on vahvistettava asianmukaisesti voimassaolevien kliinisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Aloituseros

Suosittelut aloituseros on 8 mg/vrk neljän viikon ajan.

Ylläpitoannos

- Potilaan galantamiinilääkityksen sietokyky ja annos on arvioitava säännöllisesti, mieluiten kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen galantamiinista saatava kliininen hyöty ja lääkituksen sietokyky on arvioitava säännöllisesti voimassaolevien kliinisten suositusten mukaisesti. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kun siitä on terapeuttista etua potilaalle ja potilas sietää

galantamiinilääkityksen. Galantamiinihoidon lopettamista on harkittava, ellei terapeutista tehoa ole enää osoitettavissa tai jos potilas ei siedä lääkitystä.

- Ylläpitoannos on aluksi 16 mg/vrk, ja tätä annosta tulee käyttää vähintään 4 viikkoa.
- Annoksen suurentamista ylläpitoannokseen 24 mg/vrk on harkittava yksilöllisesti, kun kliininen hyöty ja siedettävyys on ensin arvioitu asianmukaisesti.
- Jos yksittäisellä potilaalla ei saavuteta parempaa vastetta annoksella 24 mg/vrk tai jos potilas ei siedä tätä annosta, on harkittava annoksen pienentämistä tasolle 16 mg/vrk.

Hoidon lopettaminen

Hoidon äkillinen lopettaminen (esim. ennen leikkausta) ei johda oireiden tilapäiseen pahenemiseen.

Siirtyminen Galantamin Krka -depotkapseleiden käyttöön galantamiinitablettien käytön jälkeen

Galantamiinin kokonaisvuorokausiannos suositellaan pitämään samana lääkemuodon vaihdon yhteydessä. Kun potilas siirtyy käyttämään kerran vuorokaudessa otettavia depotkapseleita, potilaan tulisi ottaa viimeinen galantamiinitabletti illalla ja ensimmäinen Galantamin Krka -depotkapseli kerran vuorokaudessa seuraavasta aamusta lähtien.

Munuaisten vajaatoiminta

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Jos potilaan kreatiinipuhdistuma on ≥ 9 ml/min, annosta ei tarvitse muuttaa.

Galantamiini on vasta-aiheista potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on alle 9 ml/min (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 7–9), lääkitys suositellaan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella aloitettavaksi annoksella yksi 8 mg:n depotkapseli joka toinen päivä viikon ajan, mieluiten aamuisin. Tämän jälkeen jatketaan annoksella 8 mg kerran vuorokaudessa neljän viikon ajan. Vuorokausiannos saa näillä potilailla olla enintään 16 mg. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh pistemäärä yli 9), galantamiinia ei saa käyttää (ks. kohta 4.3).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Muu samanaikainen hoito

Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti voimakkaita CYP2D6- tai CYP3A4-isoentsyymien estäjiä (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää galantamiinia peditristen potilaiden hoitoon.

Antotapa

Galantamin Krka -depotkapselit otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin, mieluiten aamupalan yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina nesteen kanssa. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata. Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia: kapselit voi avata ja ydintabletin niellä kokonaisena nesteen kanssa. Kapselin sisältöä (ydintabletteja) ei saa pureskella eikä murskata.

Riittävä nesteen saanti hoidon aikana on varmistettava (ks. kohta 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Koska galantamiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastaville potilaille ja potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 9 ml/min, ei ole tietoja, galantamiinia ei saa käyttää näillä potilasryhmillä. Galantamiinia ei saa käyttää potilailla, joilla on merkittävä sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityyppiset dementiat

Galantamin Krka on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvaa lievää tai kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavien potilaiden hoitoon. Galantamiinista ei ole osoitettu hyötyä muuntyyppistä dementiaa tai muuntyyppistä muistin heikkenemistä sairastavilla. Kahdessa kahden vuoden mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa lievää kognitiivista heikkenemistä (lievempi muistin heikkeneminen, joka ei täytä Alzheimerin tautiin liittyvän dementian kriteereitä) sairastavilla ei osoitettu galantamiinihoidosta saatavan hyötyä kognitiivisen heikkenemisen hidastamisessa eikä sairauden kliinisessä konversiossa dementiaksi. Galantamiiniryhmässä kuolleisuus oli merkittävästi suurempaa kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä, 14/1026 (1,4 %) galantamiinia saaneilla potilailla ja 3/1022 (0,3 %) lumelääkettä saaneilla potilailla. Kuolemien syyt vaihtelivat. Noin puolet galantamiinin käytön yhteydessä tapahtuneista kuolemista näytti johtuneen erilaisista verisuonistoon liittyvistä syistä (sydäninfarkti, aivohalvaus ja äkkikuolema). Tämän löydöksen merkitystä Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hoidon kannalta ei tiedetä.

Galantamiiniryhmässä ei havaittu 2 045 lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla tehdyssä pitkäkestoisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa kuolleisuuden lisääntymistä. Kuolleisuus oli lumeryhmässä huomattavasti suurempi kuin galantamiiniryhmässä. Lumeryhmässä kuoli 56/1 021 (5,5 %) potilasta, ja galantamiiniryhmässä kuoli 33/1 024 (3,2 %) potilasta (riskisuhde [HR] 0,58 ja 95 %-n luottamusväli [0,37 - 0,89]; p = 0,011).

Kokeneen lääkärin tulee diagnosoida Alzheimerin tautiin liittyvä dementia voimassaoleviin suosituksiin perustuen. Galantamiinihoito on toteutettava lääkärin seurannassa ja hoito voidaan aloittaa vain, jos potilaalla on hoitaja, joka valvoo potilaan lääkkeen ottoa säännöllisesti.

Vakavat ihoreaktiot

Galantamin Krka -hoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ihoreaktioita (Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia) (ks. kohta 4.8). Potilaille pitää kertoa, mitkä ovat vakavien ihoreaktioiden oireet, ja Galantamin Krka -hoito suositellaan lopettamaan ihottuman ensimmäisten oireiden ilmaantuessa.

Painon seuranta

Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden paino laskee. Myös koliiniesteraasijäähoidon, esim. galantamiinihoidon, yhteydessä on havaittu painon laskua näillä potilailla. Potilaan painoa on seurattava hoidon aikana.

Varovaisuutta edellyttävät sairaudet

Muiden kolinomimeettien tavoin galantamiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tiloissa:

Sydänsairaudet

Farmakologisen vaikutustapansa vuoksi kolinomimeeteillä voi olla vagotonista vaikutusta sydämen syketiheyteen, esim. bradykardia ja minkä tahansa tyyppinen eteis-kammiosolmukkeeseen katkos mukaan lukien (ks. kohta 4.8). Tämän vaikutuksen mahdollisuus voi olla erityisen merkittävä potilailla, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen johtumishäiriö tai jotka käyttävät samanaikaisesti sydämen syketiheyttä huomattavasti hidastavia lääkkeitä, kuten digoksiinia tai beetasalpaajia tai joilla on korjaantumaton elektrolyyttitasapainon häiriö (esim. hyperkalemia, hypokalemia). Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa galantamiinia potilaille, joilla on kardiovaskulaarisairaus, esim. heti sydäninfarktin jälkeen, äskettäin ilmenneen eteisvärinän, toisen tai

korkeamman asteen johtumishäiriön, huonossa hoitotasapainossa olevan rasisusrintakivun, tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, erityisesti NYHA-luokituksen tasot III - IV, yhteydessä.

Galantamiinia hoitoannoksina käyttäneillä potilailla on raportoitu QTc-ajan pitenemistä ja yliannosten yhteydessä *torsade de pointes* -takykardiaa (ks. kohta 4.9). Galantamiinin käytössä pitää siksi olla varovainen, jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, potilas käyttää QTc-aikaan vaikuttavia lääkkeitä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla ja galantamiinilla hoidetuilla potilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyysissä havaittiin eräiden kardiovaskulaaristen haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntyneen (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuselimistön sairaudet

Suolisto-oireiden varalta on tarkkailtava potilaita, joilla on tavallista suurempi riski saada peptinen haava. Tällaisia potilaita ovat mm. ne, joilla on aiemmin ollut ulkustauti tai joilla on lisääntynyt alttius sairastua tällaisiin sairauksiin esimerkiksi samanaikaisen steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön vuoksi. Galantamiinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on maha-suolikanavan tukos tai jotka ovat toipumassa maha-suolikanavan alueen leikkauksesta.

Hermoston sairaudet

Galantamiinin käytön yhteydessä on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Epileptiset kohtaukset saattavat olla myös Alzheimerin taudin ilmentymä. Harvinaisissa tapauksissa kolinergisen tonuksen lisääntyminen saattaa pahentaa parkinsonismoireita.

Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla ja galantamiinilla hoidetuilla potilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyysissä havaittiin harvinaisia aivoverenkiertohäiriöitä (ks. kohta 4.8). Tämä on huomioitava annettaessa galantamiinia potilaille, joilla on aivoverisuonisairaus.

Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan sairaudet

Kolinomimeettejä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on esiintynyt vaikeaa astmaa tai keuhkohtaumatautia tai aktiivisessa vaiheessa olevaa keuhkoinfektiota (esim. keuhkokuume).

Munuaisten ja virtsateiden sairaudet

Galantamiinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on virtsateiden ahtauma tai jotka ovat toipumassa rakkoleikkauksesta.

Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinyylikoliinittyyppistä lihasrelaksaatiota nukutuksen aikana erityisesti potilailla, joilla on pseudokoliiniesteraasin vajausta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depotkapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Galantamiinia ei vaikutustapansa vuoksi saa antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettien (kuten ambenonin, donepetsiilin, neostigmiinin, pyridostigmiinin, rivastigmiinin tai systeemisesti annettavan pilokarpiinin) kanssa. Galantamiini voi toimia antikolinergisen lääkityksen vastavaikuttajana. Jos antikolinerginen lääkitys, kuten atropiini, on äkillisesti keskeytettävä, galantamiinin vaikutuksen voimistuminen on mahdollista. Kuten kolinomimeettien käytön yhteydessä on odotettavissa, farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen lääkkeiden kanssa, jotka hidastavat sydämen syketiheyttä huomattavasti, esim. digoksiini, beetasalpaajat, tietyt kalsiumkanavaa salpaavat lääkkeet ja amiodaroni. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa *torsade de pointes* -takykardiaa. Tällaisissa tapauksissa on harkittava EKG:n tekemistä.

Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti voimistaa sukkinyylioliiniityypistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana erityisesti potilailla, joilla on pseudokoliiniesteraasin vajausta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Galantamiini eliminoiduu useiden eri metaboliareittien kautta ja munuaisteitse. Kliinisesti merkitsevien yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni. Merkittävien yhteisvaikutusten esiintymisellä voi kuitenkin potilaskohtaisesti olla kliinistä merkitystä.

Ruoan samanaikainen nauttiminen hidastaa galantamiinin imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytymisasteeseen. Kolinergisten haittavaikutusten minimoimiseksi suositellaan, että Galantamin Krka - depotkapselit otetaan ruoan kera.

Muut galantamiinin metaboliaan vaikuttavat lääkkeet

Tavanomaiset yhteisvaikutustutkimukset osoittivat galantamiinin hyötyosuuden lisääntyvän noin 40 %:lla paroksetiin (voimakas CYP2D6-estäjä) samanaikaisen käytön aikana sekä 30 %:lla ja 12 %:lla ketokonatsolin ja erytromysiinin (CYP3A4-estäjiä kumpikin) samanaikaisen käytön aikana. Voimakkaiden CYP2D6-estäjien (esim. kinidiinin, paroksetiinin tai fluoksetiinin) tai voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin tai ritonaviirin) käytön aloituksen yhteydessä potilailla saattaa siksi esiintyä tavallista enemmän kolinergisiä haittavaikutuksia, lähinnä pahoinvointia ja oksentelua. Näissä tilanteissa galantamiinin ylläpitoannoksen pienentämistä voidaan siedettävyyden perusteella harkita (ks. kohta 4.2).

Memantiinilla, joka on N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptorin antagonisti, ei ollut vaikutusta galantamiinin depotkapseliannoksella 16 mg kerran vuorokaudessa farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa, kun memantiinia annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa kahden päivän ajan ja sen jälkeen 10 mg kahdesti vuorokaudessa 12 päivän ajan.

Galantamiinin vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan

Terapeuttisilla galantamiiniannoksilla 24 mg/vrk ei havaittu vaikutusta digoksiinin kinetiikkaan, vaikka farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia voikin esiintyä (ks. myös Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset).

Terapeuttisilla galantamiiniannoksilla 24 mg/vrk ei havaittu vaikutusta varfariinin kinetiikkaan tai protrombiiniaikaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Galantamiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittyykö galantamiini rintamaitoon, eikä tutkimuksia imettävillä naisilla ole tehty. Siksi galantamiinia käyttävät naiset eivät saa imettää.

Hedelmällisyys

Galantamiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Galantamiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta ja uneliaisuutta voi esiintyä etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään galantamiinilla tehdyistä kahdeksasta lumekontrolloidusta, kaksoissokkoutetusta kliinisestä tutkimuksesta (N = 6 502), viidestä avoimesta kliinisestä tutkimuksesta

(N = 1 454) ja markkinoille tulon jälkeisestä spontaaniraportoinnista saatuja tietoja. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (21 %) ja oksentelu (11 %). Näitä haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa annostitruuksen aikana ja ne kestivät useimmiten alle viikon. Suurimmalla osalla potilaista niitä esiintyi vain kerran. Antiemeettien määräämisestä ja riittävän nesteensaannin varmistamisesta voi olla apua tällaisissa tapauksissa.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä tutkimuksessa kerran päivässä annetun galantamiinidepotkapselioidon turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin tableteilla haittojen esiintymistiheyden ja luonteen osalta.

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahalun heikkeneminen	nestehukka	
Psyykkiset häiriöt		aistiharhat, masennus	näköharhat, kuuloharhat	
Hermosto		pyörtyminen, huimaus, vapina, päänsärky, uneliaisuus, uupumus	tuntohäiriö, makuhäiriö, liikaunisuus, kouristuskohtaukset*	
Silmät			näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin			korvien soiminen	
Sydän		bradykardia	supraventrikulaarinen ekstrasystolia, ensimmäisen asteen eteiskammiokatkos, sinus bradykardia, sydämentykytys	täydellinen eteiskammiokatkos
Verisuonisto		kohonnut verenpaine	alhainen verenpaine, punoitus	
Ruoansulatus-elimistö	oksentelu, pahoinvointi	vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, dyspepsia, vatsavaivat	yökkäily	
Maksa ja sappi				maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudokset			liikahikoilu	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi,

				erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihaskouristukset	lihasheikkous	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsytys, voimattomuus, huonovointisuus		
Tutkimukset		painon lasku	maksaentsyymiarvojen suureneminen	
Vammat ja myrkytykset		kaatuilu, nirhaumat		

*Kouristukset/kouristuskohtaukset ovat asetyyliholiiniesteraasin estäjien luokkaan kuuluvien dementiaalääkkeiden käytössä raportoitu luokkavaikutus (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Huomattavan galantamiiniyliannoksen oireiden ja löydösten oletetaan olevan samanlaisia kuin muiden kolinomimeettien yliannostuksissa. Nämä vaikutukset liittyvät useimmiten keskushermoston, parasympaattisen hermoston ja hermo-lihasliitoksen toimintahäiriöihin. Lihashäikkouden tai faskikulaatioiden lisäksi potilaalle voi kehittyä jokin tai kaikki seuraavista kolinergisen kriisin oireista: voimakas pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan kouristelu, lisääntynyt syljen ja kyynelneesten erityös, lisääntynyt virtsaamistarve, suolen toiminnan vilkastuminen, hikoilu, bradykardia, hypotensio, kollapsi ja kouristukset. Lisääntyvän lihashäikkouden, trakeaalisen liikaerityksen ja bronkospasmin yhdistelmä saattaa johtaa henkeä uhkaavaan hengitysteiden tilaan.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu *torsade de pointes* -takykardiaa, QT-ajan pitenemistä, bradykardiaa, kammiotakykardiaa ja lyhytaikaista tajunnanmenetystä liittyen epähuomiossa otettuihin galantamiinin yliannoksiin. Yhdessä tapauksessa, jossa annos tiedetään, otettiin yhden vuorokauden aikana kahdeksan 4 mg:n tablettia (yhteensä 32 mg).

Kahdessa muussakin tapauksessa potilas otti vahingossa 32 mg (pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen; pahoinvointi, oksentelu, rintalastanalainen kipu) ja yhdessä tapauksessa 40 mg (oksentelu). Näiden potilaiden oireet palautuivat täysin lyhyen sairaalassa tapahtuneen seurannan jälkeen. Eräs potilas, jolle oli määrätty 24 mg vuorokaudessa ja jolla oli esiintynyt aistiharhoja kuluneen kahden vuoden aikana, sai vahingossa 24 mg kahdesti vuorokaudessa 34 päivän ajan. Hänelle kehittyi sairaalahoitoa vaatineita aistiharhoja. Toinen potilas, jolle oli määrätty 16 mg vuorokaudessa oraaliliuksena, sai epähuomiossa 160 mg (40 ml). Hänellä ilmeni hikoilua, oksentelua ja bradykardiaa ja tuntia myöhemmin hän lähes pyörtöi, minkä johdosta hänet otettiin sairaalaan. Oireet hävisivät 24 tunnin kuluessa.

Hoito

Elintoimintoja tukevasta yleishoidosta tulee huolehtia, kuten muissakin yliannostustapauksissa. Vaikeissa tapauksissa kolinomimeettien yleisenä vastalääkkeenä voidaan käyttää antikolinergejä, esim. atropiinia. Suositeltu aloitusannos on 0,5–1,0 mg laskimoon, ja sen jälkeen annokset määräytyvät kliinisen vasteen perusteella.

Koska yliannoksen hoitomenetelmät kehittyvät jatkuvasti, on hyvä ottaa yhteyttä Myrkytystietokeskukseen, joka antaa uusimmat suositukset yliannoksen hoidosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dementia-lääkkeet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA04.

Vaikutusmekanismi

Galantamiini, tertiaarinen alkaloidi, on selektiivinen, kilpaileva ja reversiibeli asetyylikoliiniesteraasin estäjä. Lisäksi galantamiini voimistaa asetyylikoliinin ominaisvaikutusta nikotiinireseptoreihin, luultavasti sitoutumalla reseptorin allosteriseen sitoutumiskohtaan. Täten Alzheimerin taudista johtuvaa dementiaa sairastavien potilaiden kolinergisen järjestelmän toimintaa voidaan lisätä, jolloin myös kognitiiviset toiminnot paranevat.

Kliiniset tutkimukset

Galantamiini kehitettiin alun perin kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavaksi lääkeaineen välittömästi vapauttavaksi tablettimuodoksi. Lumelääkekontrolloidussa 5–6 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa tehokkaat galantamiiniannokset olivat 16, 24 ja 32 mg/vrk. Näistä 16 ja 24 mg/vrk -annoksilla katsottiin olevan paras hyöty/haitta-suhde ja niitä suositellaankin ylläpitoannoksiksi. Galantamiinin teho on osoitettu käyttäen tulosmittareita, jotka mittaavat kolmea sairauden tärkeää oireyhmää sekä yleisasteikkoa käyttäen: ADAS-cog/11 (suorituskykyyn perustuva kognition mittaaminen), DAD ja ADCS-ADL-inventaari (päivittäisten perus- ja välineellisten toimintojen mittaaminen), NPI (Neuropsychiatric Inventory, neuropsykiatrisen käytöshäiriötä arvioiva asteikko) sekä CIBIC-plus (riippumattoman lääkärin suorittama potilaan ja potilasta hoitavan henkilön kliiniseen haastatteluun perustuva yleisarviointi).

Hoitoon reagoineiden potilaiden yhdistelmäanalyysi. Hoitoon reagoinnin kriteerinä on vähintään neljän pisteen parantuminen alkutasoon nähden ADAS-cog/11 -asteikolla ja CIBIC-plus muuttumaton + parantunut (1-4), sekä DAD/ADL pistemäärä muuttumaton + parantunut. Ks. seuraava taulukko.

Hoito	Vähintään neljän pisteen paraneminen lähtötilanteesta, jossa ADAS-cog/11, ja CIBIC-plus muuttumaton + parantunut							
	Muutos DAD-arvioinnissa ≥ 0 GAL-USA-1 ja GAL-INT-1 (6. kuukausi)				Muutos ADCS/ADL-inventaarissa ≥ 0 GAL-USA-10 (5. kuukausi)			
	N	Hoitoon reagoivien määrä (%)	Vertailu lumelääkkeeseen		N	Hoitoon reagoivien määrä (%)	Vertailu lumelääkkeeseen	
			Ero (95 % CI)	p-arvo**			Ero (95 % CI)	p-arvo**
<i>Klassinen ITT*</i>								
Lumelääke	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/vrk	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24 mg/vrk	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
<i>Perinteinen LOCF***</i>								
Lumelääke	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/vrk	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg/vrk	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 testi: ero lumelääkkeeseen verrattuna *** LOCF: Last Observation Carried Forward								

Galantamiinin depotkapseleiden tehoa selvitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa puolen vuoden mittaisessa tutkimuksessa GAL-INT-10, jossa annostusta

suurennettiin 4 viikon välein ja käytettiin joustavaa 16 tai 24 mg/vrk -annostusta 6 kuukauden ajan. Vaikuttavan aineen välittömästi vapauttavat galantamiinitabletit (Gal-IR) lisättiin tutkimukseen positiiviseksi kontrollihaaraksi. Tehoa arvioitiin käyttämällä ADAS-cog/11- ja CIBIC-plus -asteikkoja tehon ensisijaisina kriteereinä sekä ADCS-ADL- ja NPI-asteikkoja toissijaisina kriteereinä. Galantamiinin depotkapseleilla (Gal-PR) osoitettiin ADAS-cog/11-pisteiden parantuneen tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, mutta CIBIC-plus -pisteissä ero lumelääkkeeseen ei ollut tilastollisesti merkitsevää. ADCS-ADL-pisteiden tulokset olivat viikon 26 kohdalla tilastollisesti merkitsevästi paremmat verrattuna lumelääkkeeseen.

Vasteen yhdistelmäanalyysi viikon 26 kohdalla perustuu vähintään neljän pisteen parantumiseen alkutasoon nähden ADAS-cog/11-asteikolla sekä ADL-inventaarissa muuttumaton + parantunut (≥ 0) yhteensä, ja kun CIBIC-plus -pisteissä (1-4) ei todettu huononemista. Ks. seuraava taulukko.

GAL-INT-10	Lumelääke	GAL-IR*	GAL-PR*	p-arvo (GAL-PR** verrattuna lumelääkkeeseen)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Yhdistetty vaste: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
* Lääkeaineen välittömästi vapauttavat tabletit ** Depotkapselit				

Vaskulaaridementia tai Alzheimerin tauti ja aivoverenkiertosairus

26 viikon mittaisesta kaksoissokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta saadut tulokset vaskulaaridementiaa sairastavilla potilailla ja Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli samanaikaisesti aivoverisuonisairaus (sekamuotoinen dementia), osoittivat galantamiinin vaikutuksen taudin oireisiin säilyvän niillä potilailla, joilla on Alzheimerin tauti ja samanaikainen aivoverisuonisairaus (ks. kohta 4.4). Alaryhmän *post-hoc*-analyysissä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta pelkästään vaskulaaridementiaa sairastavien alaryhmässä.

Toisessa 26 viikon mittaisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa todennäköistä vaskulaaridementiaa sairastavilla ei osoitettu galantamiinihoidosta kliinistä hyötyä.

5.2 Farmakokinetiikka

Galantamiini on emäksinen yhdiste, jolla on yksi ionisaatiovakio (pK_a 8,2). Se on jossakin määrin rasvahakuinen ja sen jakautumiskerroin (Log P) n-oktanolipuskuriliuoksen (pH 12) välillä on 1,09. Sen vesiliukoisuus (pH 6) on 31 mg/ml. Galantamiinilla on kolme kiraalista keskusta. S, R, S -muoto on luonnollisesti esiintyvä muoto. Galantamiini metaboloituu osittain useiden sytokromien isoentsyymien, pääasiassa CYP2D6:n ja CYP3A4:n vaikutuksesta. Joidenkin galantamiinin hajoamisen aikana muodostuvien metaboliittien on osoitettu olevan aktiivisia *in vitro*, mutta niillä ei ole merkitystä *in vivo*.

Imeytyminen

Galantamiinin absoluuttinen hyötyosuus on suuri, $88,5 \pm 5,4$ %. Galantamiinin depotkapseleiden hyötyosuus on AUC_{24h} - ja C_{min} -arvojen osalta samanlainen kuin kahdesti vuorokaudessa annosteltavilla vaikuttavan aineen välittömästi vapauttavilla tableteilla. Huippupitoisuus saavutetaan 4,4 tunnin kuluttua ja se on noin 24 % pienempi kuin tableteilla. Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta depotkapseleiden galantamiinin imeytymisasteeseen (AUC). Huippupitoisuus lisääntyi noin 12 % ja T_{max} pidentyi noin puolella tunnilla, kun kapselit otettiin ruokailun jälkeen. Näillä muutoksilla ei todennäköisesti kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo on 175 l. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, 18 %.

Biotransformaatio

Jopa 75 % otetusta galantamiinista eliminoituu metaboloitumalla. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2D6 on mukana O-desmetyyligalantamiinin muodostuksessa ja että CYP3A4 osallistuu N-oksidigalantamiinin muodostukseen. Virtsaan ja ulosteisiin erittyneen kokonaisradioaktiivisuuden pitoisuuksissa ei ollut eroa heikon tai tehokkaan metabolian omaavilla henkilöillä. Heikosti tai tehokkaasti metaboloivien plasmanäytteissä suurin osa radioaktiivisuudesta oli peräisin muuttumattomasta galantamiinista ja sen glukuronidista. Galantamiinin aktiivisia metaboliitteja (norgalantamiini, O-desmetyyligalantamiini ja O-desmetyylinorgalantamiini) ei ollut havaittavissa konjugoitumattomissa muodoissaan heikon ja tehokkaan metabolian omaavien plasmassa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Norgalantamiinia oli mitattavissa olevia määriä potilaiden plasmassa toistuvien annosten jälkeen, mutta sen osuus galantamiinipitoisuuksista oli vain 10 %. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että galantamiinin estovaikutus ihmisen sytokromi-P450 -järjestelmän tärkeimpiin isoentsyymeihin on erittäin vähäistä.

Eliminaatio

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa laskevat biekspotentiaalisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika on terveillä koehenkilöillä n. 8-10 tuntia. Tyypillinen oraalinen puhdistuma on kohdepopulaatiossa n. 200 ml/min, ja yksilöiden välinen vaihtelu vaikuttavan lääkeaineen välittömästi vapauttavilla tableteilla on populaatioanalyysin mukaan 30 %. Seitsemän päivän kuluttua suun kautta otetusta 4 mg:n ³H-galantamiinikerta-annoksesta 90–97 % radioaktiivisuudesta on todettavissa virtsassa ja 2,2–6,3 % ulosteissa. Laskimoon annetun infuusion ja suun kautta otetun annoksen jälkeen 18–22 % annoksesta erittyi muuttumattomana galantamiinina virtsaan 24 tunnissa, ja munuaispuhdistuma oli tällöin 68,4 ± 22,0 ml/min, joka on 20–25 % kokonaisplasmapuhdistumasta.

Annoslineaarisuus

Galantamiinin depotkapselien sisältämän galantamiinin farmakokinetiikka on iäkkäillä ja nuorilla lineaarinen tutkitulla annosalueella 8-24 mg kerran vuorokaudessa.

Ominaispiirteet Alzheimer-potilailla

Kliinisistä potilastutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että galantamiinin pitoisuudet plasmassa ovat 30–40 % suuremmat Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla verrattuna nuoriin terveisiin koehenkilöihin, mikä johtuu ensisijaisesti ikääntymisestä ja munuaisten toiminnan heikkenemisestä. Populaation farmakokineettisen analyysin perusteella naispuolisten koehenkilöiden puhdistuma on 20 % pienempi kuin miehillä. Galantamiinin puhdistuma on CYP2D6-isoentsyymien välityksellä heikosti metaboloivilla henkilöillä noin 25 % pienempi kuin tehokkaasti metaboloivilla, mutta populaatiossa ei ole havaittavissa kaksihuippuisuutta. Siksi potilaan metaboliastatuksella ei katsota olevan kliinistä merkitystä kokonaispopulaatiossa.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että galantamiinin poistuminen elimistöstä vähenee kreatiinipuhdistuman pienenemisen myötä. Kuitenkaan potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma oli ≥ 9 ml/min, plasman huippu- ja minimipitoisuudet eivät suurentuneet verrattuna Alzheimer-potilaisiin. Siten haittavaikutusten esiintyvyys ei todennäköisesti lisäännä eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Galantamiinin farmakokineettiset ominaisuudet olivat toisiinsa verrannolliset koehenkilöillä, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 5–6) ja terveillä koehenkilöillä. Galantamiinin AUC ja puoliintumisaika suurenevät noin 30 % potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 7–9) (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset / farmakodynaamiset suhteet

Suurissa III-faasin tutkimuksissa ei havaittu ilmeistä korrelaatiota keskimääräisten plasman pitoisuuksien ja tehokkuusparametrien (eli muutokset ADAS-cog/11- ja CIBIC-plus-arvioinneissa 6. tutkimuskuukaudella) välillä, kun käytetyt annokset olivat 12 ja 16 mg kahdesti vuorokaudessa.

Plasman pitoisuudet potilailla, joilla esiintyi pyörtyilyä, olivat samalla pitoisuusalueella kuin muilla samaa annosta saavilla potilailla.

Pahoinvoinnin esiintymisen on osoitettu korreloivan suurempien plasman huippupitoisuuksien kanssa (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat rottien ja kaniin kehityksen lievää hidastumista annoksilla, jotka ovat alle toksisen tason raskaana oleville naisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Depotkapselin sisältö:

Natriumlauryylisulfaatti
Ammoniummetakrylaattikopolymeeri (B-tyyppi)
Hypromelloosi
Karbomeerit
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti
Talkki

8 mg kapselin kuori:

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)
Painomuste:
Shellakka
Propyleeniglykoli
Ammoniakkiliuos, väkevä
Musta rautaoksidi (E172)
Kaliumhydroksidi

16 mg ja 24 mg kapseleiden kuoret:

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Painomuste:
Shellakka
Propyleeniglykoli
Ammoniakkiliuos, konsentroitunut
Musta rautaoksidi (E172)
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

OPA/Alu/PVC+Alu -läpipainopakkaus:

2 vuotta

PVC/PE/PVDC+Alu -läpipainopakkaus:

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC+alumiini tai PVC/PE/PVDC+alumiini): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ja 100 kovaa depotkapselia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

8 mg: 28699

16 mg: 28700

24 mg: 28701

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.09.2011/28.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.10.2021

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Fimean (www.fimea.fi) verkkosivulla.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Galantamin Krka 8 mg depotkapslar, hårda
Galantamin Krka 16 mg depotkapslar, hårda
Galantamin Krka 24 mg depotkapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

8 mg: Varje hård depotkapsel innehåller 8 mg galantamin (som hydrobromid).
16 mg: Varje hård depotkapsel innehåller 16 mg galantamin (som hydrobromid).
24 mg: Varje hård depotkapsel innehåller 24 mg galantamin (som hydrobromid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård

8 mg: Vit kapsel i storlek 2 (kapsellängd: 17,6 – 18,4 mm) märkt G8 på kapselns hatt. Kapseln innehåller en vit, oval depottablettkärna.

16 mg: Rosa kapsel i storlek 1 (kapsellängd: 19,0 – 19,8 mm) märkt G16 på kapselns hatt. Kapseln innehåller två vita, ovala depottablettkärnor.

24 mg: Orange-rosa kapsel i storlek 0 el (kapsellängd: 23,8 – 24,6 mm) märkt G24 på kapselns hatt. Kapseln innehåller tre vita, ovala depottablettkärnor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna/Äldre

Före behandlingsstart

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

Startdos

Den rekommenderade startdosen är 8 mg dagligen under 4 veckor.

Underhållsdos

- Toleransen för och dosen av galantamin skall utvärderas regelbundet, helst inom tre månader efter behandlingsstart. Därefter skall den kliniska nyttan av galantamin och hur väl patienten tolererar

behandlingen utvärderas regelbundet i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer. Underhållsbehandling kan fortgå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandlingen med galantamin. Utsättande av galantamin skall övervägas när ingen gynnsam effekt av galantaminbehandlingen längre noteras eller om patienten inte tolererar behandlingen.

- Den initiala underhållsdosen är 16 mg dagligen och patienten skall stå på 16 mg dagligen under minst 4 veckor.
- En ökning till underhållsdosen 24 mg dagligen skall övervägas på individuell basis efter utvärdering av behandlingen, inkluderande bedömning av terapeutisk vinst och tolerabilitet.
- För individuella patienter som inte uppvisar förbättrad effekt eller inte tolererar 24 mg dagligen, bör dossänkning till 16 mg dagligen övervägas.

Utsättande av behandling

Ingen reboundeffekt uppträder efter plötsligt utsättande av behandlingen (till exempel i samband med förberedelse för kirurgiskt ingrepp).

Byte till Galantamin Krka depotkapslar från galantamin tabletter eller galantamin oral lösning

Det rekommenderas att samma totala dagliga dos av galantamin administreras till patienten. Patienter som byter till dosregim en gång dagligen bör ta sin sista dos av galantamin tabletter eller oral lösning på kvällen och börja med Galantamin Krka depotkapslar en gång dagligen följande morgon.

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationen av galantamin kan vara förhöjd hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

För patienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min behöver ingen dosjustering göras.

Galantamin är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance mindre än 9 ml/min (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Plasmakoncentrationen av galantamin kan vara förhöjd hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Baserat på farmakokinetisk simulering rekommenderas att patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7-9) börjar behandlingen med depotkapslar 8 mg en gång varannan dag, helst på morgonen, under 1 vecka. Därefter fortsätter patienten med 8 mg en gång dagligen under 4 veckor. Hos dessa patienter skall dygnsdosen inte överstiga 16 mg. Hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score över 9), är galantamin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Dosjustering behöver inte göras hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning.

Annan samtidig behandling

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Galantamin Krka depotkapslar skall ges oralt en gång om dagen på morgonen, helst i samband med måltid. Kapslarna sväljs hela (får ej tuggas eller krossas) tillsammans med vätska.

För patienter som har problem med att svälja kan kapselinnehållet tömmas ut och sväljas hela tillsammans med vätska. Kapselinnehållet (matristabletter) får inte tuggas eller krossas.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Eftersom inga data finns tillgängliga avseende användning av galantamin hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score högre än 9) och hos patienter med kreatininclearance mindre än 9 ml/min är galantamin kontraindicerat i dessa patientpopulationer. Galantamin är kontraindicerat till patienter som samtidigt har både signifikant nedsatt njur- och leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Typer av demens

Galantamin Krka är indicerat för patienter med lätt till måttligt svår demens av Alzheimer-typ. Ingen gynnsam effekt av galantamin har påvisats hos patienter med andra typer av demens eller andra typer av minnesnedsättning. I två kliniska prövningar under två år med patienter med s.k. lindrig kognitiv störning (lindrigare typer av minnesnedsättning som inte uppfyller kriterierna för demens av Alzheimer-typ) kunde inga gynnsamma effekter av behandling med galantamin påvisas, varken ifråga om att fördröja utvecklingen av försämrad kognitiv förmåga eller i fråga om att förhindra klinisk utveckling av demens. Mortaliteten i galantamin-gruppen var signifikant högre än i placebogruppen; 14/1026 (1,4 %) patienter behandlade med galantamin och 3/1022 (0,3 %) patienter behandlade med placebo. Dödsorsakerna varierade. Ungefär hälften av dödsfallen i galantamin-gruppen föreföll ha olika kärrelaterade orsaker (hjärtinfarkt, stroke och plötslig död). Huruvida dessa fynd är relevanta för behandlingen av patienter med demens av Alzheimer-typ är okänt.

Ingen ökad mortalitet observerades i galantamingruppen i en randomiserad, placebokontrollerad långtidsstudie på 2 045 patienter med lätt till måttligt Alzheimers sjukdom. Mortaliteten i placebogruppen var signifikant högre än i galantamingruppen. Hos patienter som fick placebo sågs 56/1 021 (5,5 %) dödsfall och hos patienter som fick galantamin sågs 33/1 024 (3,2 %) dödsfall (riskkvot och 95 % konfidensintervall 0,58 [0,37 - 0,89]; $p = 0,011$).

Diagnosen Alzheimer demens skall ställas i enlighet med aktuella riktlinjer av en erfaren läkare. Behandling med galantamin skall ske under överinseende av läkare och skall endast påbörjas ifall en vårdgivare finns tillgänglig som regelbundet kan övervaka patientens läkemedelsintag.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom och akut generaliserad exantematös pustulos) har rapporterats hos patienter som får Galantamin Krka (se avsnitt 4.8). Patienterna bör informeras om tecknen på allvarliga hudreaktioner och att användning av Galantamin Krka ska avbrytas vid första tecken på hudutslag.

Viktövervakning

Patienter med Alzheimers sjukdom går ner i vikt. Behandling med kolinesterashämmare, inkluderande galantamin, har associerats med viktnedgång hos dessa patienter. Under behandlingen skall därför patientens vikt övervakas.

Tillstånd som kräver försiktighet

Liksom andra kolinomimetika skall galantamin ges med försiktighet vid följande tillstånd:

Hjärtat

På grund av sin farmakologiska verkningsmekanism kan kolinomimetika ge upphov till vagotona effekter på hjärtfrekvens, inklusive bradykardi och alla typer av block av atrioventrikulärknutan (se avsnitt 4.8). Risken för sådana effekter är särskilt viktig att uppmärksamma hos patienter med "sick sinus syndrom" eller andra supraventrikulära kardiella överledningsrubbningar eller hos patienter som har samtidig behandling med läkemedel som signifikant reducerar hjärtfrekvensen, såsom digoxin och betablockerare eller hos patienter med okorrigerad elektrolytstörning (t.ex. hyperkalemi, hypokalemi).

Försiktighet skall därför iaktas om galantamin ges till patienter med hjärtkärlsjukdom, t.ex. under perioden

omedelbart efter en hjärtinfarkt, vid nydebuterat förmaksflimmer, hjärtblock av grad två eller högre, instabil angina pectoris eller hjärtsvikt, särskilt NYHA-klass III-IV.

Det har inkommit rapporter om QTc-förlängning hos patienter som använder terapeutiska doser av galantamin samt om torsade de pointes i samband med överdoser (se avsnitt 4.9). Galantamin ska därför användas med försiktighet till patienter med förlängning av QTc-intervallet, patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet, eller till patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

I en sammanlagd analys av placebokontrollerade studier på patienter med demens av Alzheimer-typ som behandlades med galantamin sågs en ökad förekomst av vissa kardiovaskulära biverkningar (se avsnitt 4.8).

Magtarmkanalen

Patienter som löper ökad risk för att utveckla peptiska sår, till exempel patienter med anamnes på tidigare ulcussjukdom eller patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar, inklusive de som har samtidig behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), skall övervakas med avseende på symtom. Galantamin rekommenderas inte till patienter med gastrointestinal obstruktion eller patienter som nyligen genomgått gastrointestinal kirurgi.

Centrala och perifera nervsystemet

Krampanfall har rapporterats med galantamin (se avsnitt 4.8). Krampanfall kan även utgöra en manifestation av Alzheimers sjukdom. I sällsynta fall kan ökad kolinerg tonus förvärra parkinsonsymtom.

I en sammanlagd analys av placebokontrollerade studier på patienter med demens av Alzheimer-typ som behandlades med galantamin observerades cerebrovaskulära händelser i sällsynta fall (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas om galantamin ges till patienter med cerebrovaskulär sjukdom.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Kolinomimetika skall förskrivas med försiktighet till patienter med svår astma eller obstruktiv lungsjukdom i anamnesen eller aktiva pulmonella infektioner (t.ex. lunginflammation).

Njurar och urinvägar

Behandling med galantamin rekommenderas inte till patienter med urinvägsobstruktion eller till patienter som genomgått blåskirurgi.

Kirurgiska och medicinska åtgärder

Eftersom galantamin är ett kolinomimetikum är det troligt att läkemedlet ger upphov till förstärkt muskelrelaxerande effekt av succinylkolinotyp under anestesi, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depotkapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

På grund av sin verkningsmekanism skall galantamin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika (t.ex. ambenon, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin eller systemiskt givet pilokarpin). Galantamin kan ha antagonistisk effekt mot antikolinerga läkemedel. Om antikolinerg medicinering med t.ex. atropin avbryts plötsligt finns risk att effekten av galantamin stegras. Som förväntat vid behandling med kolinomimetika är farmakodynamiska interaktioner tänkbara med läkemedel som signifikant minskar hjärtfrekvensen; som digoxin, betablockerare, vissa kalciumantagonister och amiodaron. Försiktighet skall iakttagas med läkemedel som kan orsaka *torsades de pointes*. I sådana fall bör EKG övervakas.

Eftersom galantamin är ett kolinomimetikum är det troligt att läkemedlet ger upphov till förstärkt muskelrelaxerande effekt av succinylkolinotyp under anestesi, särskilt vid pseudokolinesterasbrist.

Farmakokinetiska interaktioner

Galantamin elimineras via ett flertal metabolismvägar och via njurarna. Risken för kliniskt relevanta interaktioner är liten, men sådana kan förekomma hos enstaka individer.

Samtidig tillförsel av föda minskar absorptions hastigheten av galantamin men påverkar inte graden av absorption. Det rekommenderas att Galantamin Krka tas tillsammans med föda för att minimera de kolinerga biverkningarna.

Effekt av andra läkemedel på metabolismen av galantamin

Formella läkemedelsinteraktionsstudier visar en ökning av biotillgängligheten av galantamin med cirka 40 % vid samtidig behandling med paroxetin (en potent hämmare av CYP2D6) samt med 30 % respektive 12 % vid samtidig behandling med ketokonazol och erytromycin (båda hämmare av CYP3A4). Under inledningsfasen av behandling med potenta hämmare av CYP2D6 (t.ex. kinidin, paroxetin eller fluoxetin) eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol eller ritonavir) kan patienterna därför uppleva en ökad förekomst av kolinerga biverkningar, framförallt illamående och kräkningar. Under sådana omständigheter kan en minskning av underhållsdosen av galantamin övervägas på basis av toleransen (se avsnitt 4.2).

Memantin, en N-metyl-D-aspartat- (NMDA) receptorantagonist hade ingen effekt på farmakokinetiken hos galantamin (i form av galantamin depotkapslar 16 mg en gång dagligen) vid jämviktskoncentration, vid en dos på 10 mg en gång dagligen i 2 dagar följt av 10 mg två gånger dagligen i 12 dagar.

Effekt av galantamin på andra läkemedels metabolism

Terapeutiska doser av galantamin 24 mg/dag hade ingen effekt på kinetiken för digoxin, även om farmakodynamiska interaktioner kan inträffa (se även Farmakodynamiska interaktioner).

Terapeutiska doser av galantamin 24 mg/dag hade ingen effekt på kinetiken eller protrombintiden för warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas data från behandling av gravida kvinnor med galantamin. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Amning

Det är inte känt om galantamin utsöndras i bröstmjölken hos människa och inga studier har utförts på ammande kvinnor. Kvinnor som ordinerats galantamin bör därför inte amma.

Fertilitet

Effekten av galantamin på human fertilitet har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Galantamin har liten eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Symtom som yrsel och dåsighet kan förekomma, särskilt under de första veckorna efter påbörjad behandling.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan reflekterar data som insamlats med galantamin i åtta placebo-kontrollerade, dubbelblinda kliniska studier (n = 6 502), fem öppna kliniska studier (n = 1 454) och från spontanrapportering efter marknadsföring. De vanligaste biverkningarna som rapporterats var illamående (21 %) och kräkningar (11 %). De uppträdde oftast under titreringsfasen, varade mindre än en vecka i de flesta fall och de flesta patienterna drabbades bara av en episod. Förskrivning av antiemetika och adekvat vätskeintag kan vara lämpligt i dessa fall.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning var säkerhetsprofilen för galantamin

depotkapslar en gång om dagen av liknande slag och frekvensindelning som säkerhetsprofilen för tabletter.

Frekvensindelning:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Biverkningsfrekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet			Hypersensitivitet	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Uttorkning	
Psykiska störningar		Hallucinationer, depression	Synhallucinationer, Hörselhallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet		Synkopé, yrsel, tremor, huvudvärk, dåsighet, letargi	Parestesi, dysgeusi, hypersomni, krampanfall*	
Ögon			Dimsyn	
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat		Bradykardi	Supraventrikulär extrasystole, atrioventrikulär block grad 1, sinusbradykardi, palpitationer	Komplett atrioventrikulär block
Blodkärl		Hypertension	Hypotension, flushing	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Buksmärtor, smärtor i övre delen av buken, diarré, dyspepsi, obehagskänsla i buken	Ulkningar	
Lever och gallvägar				Hepatit
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros	Stevens-Johnsons syndrom; Akut generaliserad exantematös pustulos; Erythema

				multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskel-spasmer	Muskelsvaghet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, asteni, sjukdomskänsla		
Undersökningar		Viktminskning	Förhöjda leverenzym-värden	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall, laceration		

* Klassrelaterade biverkningar för acetylkolinesterashämmande demensläkemedel inkluderar kramper/anfall (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Statusfynd och symtom vid signifikant överdos av galantamin kan antas likna de som uppträder vid överdos av andra kolinomimetika. Dessa effekter drabbar vanligtvis centrala nervsystemet, parasympatiska nervsystemet och den neuromuskulära förbindelsen. Förutom muskelsvaghet eller fascikulationer, kan vissa eller samtliga av tecknen på kolinerg kris uppträda: kraftigt illamående, kräkningar, gastrointestinala kramper, salivation, tårflöde, urinavgång, faecesavgång, svettning, bradykardi, hypotension, kollaps och konvulsion. Ökad muskelsvaghet i kombination med hypersekretion i trachea och bronkospasm kan leda till livshotande andningssvårigheter.

Efter introduktion på marknaden har det kommit in rapporter angående *torsades de pointes*, QT-förlängning, bradykardi, ventrikulär takykardi samt kortvarig medvetslöshet i samband med oavsiktliga överdoser av galantamin. I ett fall där dosen var känd, intogs åtta 4 mg-tabletter (32 mg totalt) på en dag.

Ytterligare två fall med oavsiktligt intag av 32 mg (illamående, kräkningar och muntorrhet; illamående, kräkningar och substernal bröstsmärta) och ett fall av 40 mg (kräkningar) resulterade i kortare sjukhusvistelse för observation med fullständig återhämtning. En patient med anamnes med hallucinationer under de senaste två åren ordinerades 24 mg/dag och fick av misstag 24 mg två gånger per dag under 34 dagar och utvecklade då hallucinationer som krävde sjukhusvistelse. En annan patient som ordinerades 16 mg/dag av den orala lösningen, intog av misstag 160 mg (40 ml) och upplevde en timme efter intaget svettning, kräkningar, bradykardi, och svinningskänsla, vilket ledde till sjukhusvård. Hans symtom försvann inom 24 timmar.

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 avseende skillnad mot placebo							
*	LOCF: Senaste observation överförd (Last Observation Carried Forward)							

Effekten hos galantamin depotkapslar studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie, GAL-INT-10, med dosökning var 4:e vecka och en flexibel doseringsregim med 16 eller 24 mg/dag under en behandlingsperiod på 6 månader. Galantamin tabletter (med omedelbar frisättning) (Gal-IR) ingick som positiv kontroll. Effekten utvärderades med skattningsskalorna ADAS-Cog/11 och CIBIC-plus som primära effektparametrar och skalorna ADCS-ADL och NPI som sekundära. Galantamin depotkapslar (Gal-PR) visade statistiskt signifikanta förbättringar på ADAS-Cog/11 men inte på CIBIC-plus, jämfört med placebo. Förbättringen på ADCS-ADL vecka 26 var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

Sammansatt responderanalys vecka 26 baserad på minst 4 poängs förbättring från baseline för ADAS-cog/11, total ADL-poäng oförändrad eller förbättrad (≥ 0) och ingen försämring för CIBIC-plus (1-4), se tabell:

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [#]	Gal-PR*	p-värde (Gal-PR* mot Placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Sammansatt respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
# Tabletter (med omedelbar frisättning) (Immediate-release tablets)				
* Depotkapslar (Prolonged-release capsules)				

Vaskulär demens eller Alzheimers sjukdom med cerebrovaskulär sjukdom

Resultatet från en 26-veckors dubbelblind, placebokontrollerad prövning, i vilken patienter med vaskulär demens och patienter med Alzheimers sjukdom och samtidig cerebrovaskulär sjukdom ("blanddemens") inkluderades, visar att galantamins symtomatiska effekt bibehålls vid behandling av patienter med Alzheimers sjukdom och samtidig cerebrovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.4). I en subgruppsanalys i efterhand visades ingen statistiskt signifikant effekt i undergruppen patienter med enbart vaskulär demens.

I en andra 26-veckors placebokontrollerad prövning på patienter med trolig vaskulär demens påvisades ingen klinisk nytta med behandling med galantamin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Galantamin är en alkalisk substans med en joniseringskonstant (pKa 8,2). Den är något lipofil och har en fördelningskoefficient (logP) mellan n-oktanol/bufferlösning (pH 12) på 1,09. Lösligheten i vatten (pH 6) är 31 mg/ml. Galantamin har tre chirala centra. S, R, S-formen är den naturligt förekommande. Galantamin metaboliseras delvis via olika cytokromenzym, i huvudsak CYP2D6 och CYP3A4. Vissa av metaboliterna som bildas vid nedbrytningen av galantamin har visats vara aktiva *in vitro* men saknar betydelse *in vivo*.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten av galantamin är hög, $88,5 \pm 5,4$ %. Galantamin depotkapslar är bioekvivalenta med tabletterna med omedelbar frisättning som ges 2 ggr dagligen, med avseende på AUC_{24h} och C_{min} . C_{max} uppnåddes efter 4,4 timmar och var cirka 24 % lägre än för tabletterna. Intag av föda hade ingen signifikant påverkan på AUC för depotkapslarna. C_{max} ökade med cirka 12 % och T_{max} ökade med cirka 30 min när kapslarna gavs efter måltid. Dessa skillnader anses dock inte kliniskt signifikanta.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen är 175 l. Graden av plasmaproteinbindning är låg, 18 %.

Metabolism

Upp till 75 % av galantamindosen elimineras via metabolism. *In vitro*-studier indikerar att CYP2D6 är involverat i bildandet av O-desmetylgalantamin och CYP3A4 är involverat i bildandet av N-oxidgalantamin. Utsöndringen av total radioaktivitet i urin och faeces skilde sig inte åt mellan långsamma och snabba metaboliserare av CYP2D6. Oförändrat galantamin och dess glukuronid svarade för huvuddelen av radioaktiviteten i plasmaprover från långsamma och snabba metaboliserare. Ingen av de aktiva metaboliterna av galantamin (norgalantamin, O-desmetylgalantamin och O-desmetyl-norgalantamin) kunde detekteras i sin okonjugerade form i plasma från långsamma och snabba metaboliserare efter en engångsdos. Norgalantamin kunde detekteras i plasma från patienter efter upprepad dosering, men utgjorde inte mer än 10 % av galantaminnivåerna. *In vitro*-studier indikerade att den hämmande potentialen av galantamin avseende de huvudsakliga formerna av humant cytokrom P450 är mycket låg.

Elimination

Koncentrationen av galantamin i plasma sjunker bi-exponentiellt med en terminal halveringstid i storleksordningen 8-10 timmar hos friska individer. Oralt clearance hos målpopulationen är cirka 200 ml/min med en variabilitet mellan individer på 30 % beräknat från populationsanalys med tabletter med omedelbar frisättning. Sju dagar efter en enstaka peroral dos på 4 mg ³H-galantamin återfinns 90-97 % av radioaktiviteten i urinen och 2,2-6,3 % i faeces. Efter intravenös infusion och peroral tillförsel utsöndras 18-22 % av dosen som oförändrat galantamin i urinen efter 24 timmar med ett renal clearance på $68,4 \pm 22,0$ ml/min, vilket utgör 20-25 % av total plasmaclearance.

Dos linjäritet

De farmakokinetiska egenskaperna för galantamin depotkapslar är proportionerliga mot dosen inom det studerade dosintervallet 8 mg till 24 mg en gång dagligen hos äldre och yngre patienter.

Egenskaper hos patienter med Alzheimers sjukdom

Data från kliniska prövningar på patienter indikerar att plasmakoncentrationen av galantamin är 30-40 % högre hos patienter med Alzheimers sjukdom än hos friska unga individer, framför allt beroende på uppnådd ålder och nedsatt njurfunktion. Clearance hos kvinnor är 20 % lägre än hos män, baserat på farmakokinetiska populations-analyser. Galantamin-clearance hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 är cirka 25 % lägre än hos snabba metaboliserare, men ingen bimodalitet i populationen har observerats. Av dessa anledningar anses inte patientens metaboliska status ha någon klinisk relevans i den genomsnittliga populationen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en studie på individer med nedsatt njurfunktion observeras att elimination av galantamin minskar med minskande kreatininclearance. Jämfört med Alzheimerpatienter är högsta och lägsta plasmakoncentrationerna inte förhöjda hos patienter med kreatininclearance ≥ 9 ml/min. Därför förväntas ingen ökad frekvens av biverkningar och ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för galantamin hos individer med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5-6) är jämförbar med den hos friska individer. Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7-9) ökade AUC och halveringstiden för galantamin med cirka 30 % (se avsnitt 4.2).

Förhållandet mellan farmakokinetik och farmakodynamik

Ingen uppenbar korrelation mellan genomsnittliga plasmakoncentrationer och effektparametrar (dvs. förändring i ADAS-Cog/11 och CIBIC-plus vid månad 6) observerades i stora Fas III-prövningar med en dosregim på 12 och 16 mg två gånger dagligen.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data tyder inte på några särskilda risker för människa grundat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Depotgranulat:

Natriumlaurilsulfat
Ammoniummetakrylat sampolymer (typ B)
Hypromellos
Karbomerer
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat
Talk

8 mg kapselhölje:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Svart bläck:
Shellack
Propylenglykol
Ammoniaklösning, koncentrerad
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

16 mg and 24 mg kapselhölje:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart bläck:
Shellack
Propylenglykol
Ammoniaklösning, koncentrerad
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister OPA/Alu/PVC+Alu:

2 år

Blister PVC/PE/PVDC+Alu:

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/PVC+Alu eller PVC/PE/PVDC+Alu): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 och 100 hårda depotkapslar i kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 mg: 28699

16 mg: 28700

24 mg: 28701

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.09.2011

Datum för den senaste förnyelsen 28.10.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.10.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.