

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REMINYL 8 mg + 16 mg depotkapseli, kova (aloituspakkaus)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 8 mg:n depotkapseli sisältää galantamiinihydrobromidia, mikä vastaa 8 mg galantamiinia.

Yksi 16 mg:n depotkapseli sisältää galantamiinihydrobromidia, mikä vastaa 16 mg galantamiinia.

Apuaineet:

8 mg:n depotkapseli: 59 mg sakkaroosia.

16 mg:n depotkapseli: 117 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

8 mg: valkoinen, läpinäkymätön, valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita sisältävä kokoa 4 oleva kova kapseli, jossa merkintä ”G8”.

16 mg: vaaleanpunainen, läpinäkymätön, valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita sisältävä kokoa 2 oleva kova kapseli, jossa merkintä ”G16”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reminyl on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvan lievän tai kohtalaisen vaikean dementian oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset / iäkkäät potilaat

Antotapa

Reminyl-depotkapselit annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin, mieluiten aamupalan yhteydessä. Kapselit otetaan nesteen kanssa. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

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

Aloituspakkaus on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan hoidon aloituksessa (aloitusannos/ensimmäinen ylläpitoannos) eikä se sovellu myöhemmin tehtävään annostuksen titraukseen tai ylläpitohoitoon. Depotkapseleita on saatavana myös 8 mg:n, 16 mg:n ja 24 mg:n vahvuuksina.

Ennen hoidon aloittamista

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

Aloitusannos

Suosittelut aloitusannos on 8 mg/vrk neljän viikon ajan.

Ylläpitoannos

- Annostus ja potilaan galantamiinilääkityksen sietokyky 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 terapeuttista 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 siedettävyyden 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 äkillinen lopettaminen (esim. ennen leikkausta) ei johda oireiden tilapäiseen pahenemiseen.

Siirtyminen Reminyl depotkapseleiden käyttöön Reminyl tablettien tai oraaliuoksen käytön jälkeen
Galantamiinin kokonaisvuorokausiannos suositellaan pitämään samana lääkekuoron vaihdon yhteydessä. Kun potilas siirtyy käyttämään kerran vuorokaudessa otettavia depotkapseleita, potilaan tulisi ottaa viimeinen Reminyl tabletti- tai oraaliuosten-annos illalla ja ensimmäinen Reminyl depotkapseli kerran vuorokaudessa seuraavasta aamusta lähtien.

Lapset

Galantamiinin antamista lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Galantamiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, 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.

Jos potilaan kreatiiniinipuhdistuma on yli 9 ml/min, annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiiniinipuhdistuma alle 9 ml/min) galantamiinia ei saa käyttää (ks. kohta 4.3).

Muu samanaikainen hoito

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle.

- Koska galantamiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –pistemäärä yli 9) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiiniinipuhdistuma 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

Reminyl 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 demencian 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. Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla on tehty vain kuuden kuukauden mittaisia lumelääkekontrolloituja tutkimuksia. Näissä tutkimuksissa ei todettu kuolleisuuden lisääntyneen galantamiiniryhmässä.

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

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

Muiden kolinomimeettien tavoin galantamiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tiloissa:

Sydän: Farmakologisen vaikutustapansa vuoksi kolinomimeeteillä voi olla vagotonista vaikutusta sydämen syketiheyteen (esim. bradykardia). 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 rasisurintakivun, tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, erityisesti NYHA-luokituksen tasot III – IV, yhteydessä. Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla ja galantamiinilla hoidetuilla potilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyyseissä havaittiin eräiden kardiovaskulaaristen haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntyneen (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuselimistö: 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 tulehduskivulääkkeiden (NSAID) käytön vuoksi. Reminylin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on maha-suolikanavan tukos tai jotka ovat toipumassa maha-suolikanavan alueen leikkauksesta.

Hermosto: Vaikka kolinomimeetit saattavat jossakin määrin aiheuttaa kouristuskohtauksia, epileptiset kohtaukset saattavat olla myös Alzheimerin taudin ilmentymä. Harvinaisissa tapauksissa kolinergisen tonuksen lisääntyminen saattaa pahentaa parkinsonismioireita. Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla ja galantamiinilla hoidetuilla potilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyyseissä havaittiin harvinaisia aivoverenkiertohäiriöitä (ks. kohta 4.8). Tämä on huomioitava

annettaessa galantamiinia potilaille, joilla on aivoverisuonisairaus.

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

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

Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet: Kolinomimeettinä galantamiini todennäköisesti lisää sukkinyylikoliinyyppistä lihasrelaksaatiota nukuksen aikana erityisesti potilailla, joilla on pseudokoliiniesteraasin vajausta.

Muut: Reminyl-depotkapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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-rekisteröinnin tekemistä.

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

Ruuan samanaikainen nauttiminen hidastaa galantamiinin imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytymisasteeseen. Kolinergisten haittavaikutusten minimoimiseksi suositellaan, että Reminyl otetaan ruuan 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 (Reminyl depotkapseli annoksella 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 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö galantamiini ihmisellä äidinmaitoon, eikä tutkimuksia imettävillä naisilla ole tehty. Siksi galantamiinia käyttävät naiset eivät saa imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Reminyllillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja uneliaisuutta voi esiintyä etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi ja oksentelu. Näitä haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa annostitrauksen 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 kerran päivässä annetun Reminyl-kapselihoiton turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin tableteilla haittojen esiintymistiheyden ja luonteen osalta.

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Esiintymistiheys				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		<u>Ruokahalun heikkeneminen</u> ² <u>ruokahaluttomuus</u>	<u>Nestehukka</u>		
Psyykkiset häiriöt		<u>Aistiharhat, masennus</u>	<u>Näköharhat, kuuloharhat</u>		
Hermosto		<u>Pyörtyminen, heitehuimaus, vapina, päänsärky, uneliaisuus, letargia,</u>	<u>Parestesia, makuhäiriö, liikaunisuus</u>		

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Esiintymistiheys				
	<u>Hyvin yleiset</u>	<u>Yleiset</u>	<u>Melko harvinaiset</u>	<u>Harvinaiset</u>	<u>Hyvin harvinaiset</u>
Silmät			<u>Näön hämärtyminen</u>		
Kuulo ja tasapainoelin			<u>Tinnitus</u>		
Sydän		<u>Bradykardia</u>	<u>Supraventrikulaarinen ekstrasystolia, ensimmäisen asteen eteiskammiokatkos, sinusbradykardia, sydämentykytys</u>		
Verisuonisto		<u>Kohonnut verenpaine</u>	<u>Matala verenpaine, punoitus</u>		
Ruoansulatuselimi- stö	<u>Oksentelu, pahoinvointi</u>	<u>Vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, dyspepsia, mahavaivat, vatsavaivat</u>	<u>Yökkääminen</u>		
Maksa ja sappi				<u>Hepatiitti</u>	
Iho ja ihonalainen kudos		<u>Liikahikoilu</u>			
Luusto, lihakset ja sidekudos		<u>Lihaskouristukset</u>	<u>Lihasheikkous</u>		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		<u>Väsymys, voimattomuus, huonovointisuus</u>			
Tutkimukset		<u>Painon lasku</u>	<u>Maksaentsyymiarvojen kohoaminen</u>		
Vammat ja myrkytykset		<u>Kaatuilu</u>			

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. Lihasheikkouden tai faskikulaatioiden lisäksi potilaalle voi kehittyä jokin tai kaikki seuraavista kolinergisen kriisin oireista: voimakas pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan kouristelu, lisääntynyt syljen ja kyynelnesteen erityys, lisääntynyt virtsaamistarve, suolen toiminnan vilkastuminen, hikoilu, bradykardia, hypotensio, kollapsi ja kouristukset. Lisääntyvän lihasheikkouden, 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).

Klassinen ITT*								
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
Perinteinen LOCF***								
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.								

Reminyl-depotkapselien 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 Reminyl-tabletit (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. Reminyl-depotkapselilla (Gal-PR) osoitettiin ADAS-cog/11-pisteiden parantuneen tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, mutta CIBIC-plus-pisteissä ero lumelääkkeeseen ei ollut tilastollisesti merkitsevä. 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				

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, Hermosto). 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 (pKa 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*.

Galantamiinin yleiset ominaisuudet

Imeytyminen

Galantamiinin absoluuttinen hyötyosuus on suuri, $88,5 \pm 5,4$ %. Reminyl-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 %.

Metabolia

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 kohdepopulaatioissa 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 $68,4 \pm 22,0$ ml/min, joka on 20 – 25 % kokonaisplasmapuhdistumasta.

Annoslineaarisuus

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

Ominaispiirteet 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 ikäänymisestä 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 populaatioissa ei ole havaittavissa kaksihuippuisuutta. Siksi potilaan metaboliastatuksella ei katsota olevan kliinistä merkitystä kokonaispopulaatioissa.

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

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 Alzheimerpotilaisiin. Siten haittavaikutusten esiintyvyys ei todennäköisesti lisääntynyt eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettinen / farmakodynaaminen suhde

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 synkopeeta, 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, geenitoksisuutta 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

Depotrakeet:

Dietyyliftalaatti

Etyyliselluloosa

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Maissitärkkelys

Sakkarooosi

Kapseli:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

16 mg:n depotkapselit sisältävät myös punaista rautaoksidia (E172).

Painomuste:

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot:

8 mg + 16 mg depotkapseli, kova, (aloituspakkaus):

28 x 8 mg depotkapselia (PVC-PE-PVDC/alumiiniläpipainopakkaus) ja 28 x 16 mg depotkapselia (PVC-PE-PVDC/alumiiniläpipainopakkaus).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Depotkapseli 8 mg + 16 mg: 19635

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14.2.2005

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 1.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.7.2010