

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Alzamin[®], 8 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Δ

Alzamin[®], 16 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Δ

Alzamin[®], 24 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

INN: galantamin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda sadrži 8 mg galantamina (u obliku galantamin-hidrobromida).

Jedna kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda sadrži 16 mg galantamina (u obliku galantamin-hidrobromida).

Jedna kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda sadrži 24 mg galantamina (u obliku galantamin-hidrobromida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda.

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 8 mg: neprovidna želatinska kapsula veličine 2, belo-bele boje, unutar koje je okrugla, bikonveksna tableta sa 8 mg galantamina.

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 16 mg: neprovidna želatinska kapsula veličine 2, svetloružičaste boje, unutar koje su dve okrugle, bikonveksne tablete sa po 8 mg galantamina.

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 24 mg: neprovidna želatinska kapsula veličine 2, narandžasto-narandžaste boje, unutar koje su tri okrugle, bikonveksne tablete sa po 8 mg galantamina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Alzamin je indikovano za simptomatsku terapiju blage do umereno teške demencije Alchajmerovog tipa.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli/stariji pacijenti

Pre početka terapije

Dijagnozu demencije Alchajmerovog tipa treba potvrditi u skladu sa aktuelnim kliničkim smernicama (videti odeljak 4.4).

Početna doza

Preporučena početna doza leka je 8 mg dnevno tokom 4 nedelje.

Doza održavanja

Potrebno je redovno procenjivati podnošljivost i doziranje galantamina, preporučuje se u roku od 3 meseca od početka terapije. Nakon toga, kliničku korist galantamina i podnošljivost terapije treba redovno procenjivati u skladu sa aktuelnim kliničkim smernicama. Terapija održavanja može da se nastavi sve dok je terapijska korist povoljna i dok pacijent podnosi terapiju galantaminom. Prekid terapije galantaminom treba razmotriti kada više nema terapijskog efekta ili kada pacijent ne podnosi terapiju.

Početna doza održavanja je 16 mg dnevno i ovu dozu treba primenjivati najmanje 4 nedelje.

Povećanje doze održavanja do 24 mg dnevno treba razmatrati individualno, nakon odgovarajuće procene koja uključuje procenu kliničke koristi i podnošljivosti.

Kod pacijenata kod kojih ne dolazi do adekvatnog odgovora ili koji ne podnose dozu od 24 mg dnevno, potrebno je razmotriti smanjenje doze na 16 mg dnevno.

Obustava terapije

Nema efekta obustave nakon naglog prekida terapije (npr. prilikom priprema za hiruršku intervenciju).

Prelazak na Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem sa galantamin tableta sa trenutnim oslobađanjem ili sa galantamin oralnog rastvora

Preporučuje se primena iste ukupne dnevne doze galantamina. Pacijenti koji prelaze na primenu leka jednom dnevno treba da uzmu poslednju dozu galantamin tableta sa trenutnim oslobađanjem ili oralnog rastvora uveče i da sledećeg jutra počnu primenu Alzamin, kapsula sa produženim oslobađanjem jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Koncentracije galantamina u plazmi mogu biti povećane kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≥ 9 mL/min, nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 9 mL/min, primena galantamina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Koncentracije galantamina u plazmi mogu biti povećane kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom jetre (*Child Pugh* skor 7-9), na osnovu farmakokinetičkih modela, preporučuje se da se terapija započne dozom od 8 mg galantamina kapsula sa produženim oslobađanjem jednom svakog drugog dana, poželjno ujutru, tokom nedelju dana. Nakon toga, treba nastaviti sa 8 mg jednom dnevno, tokom 4 nedelje. Kod ovih pacijenata, dnevna doza ne treba da bude veća od 16 mg.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* skor veći od 9), primena galantamina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre.

Istovremena terapija

Kod pacijenata koji su na terapiji snažnim inhibitorima CYP2D6 ili CYP3A4, može se razmotriti smanjenje doze (videti odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Primena galantamina nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Lek Alzamin treba uzimati oralno jednom dnevno, ujutru, poželjno sa hranom. Kapsulu treba progutati celu sa dovoljnom količinom tečnosti. Kapsule se ne smeju žvakati niti lomiti.

Potrebno je obezbediti adekvatan unos tečnosti tokom terapije (videti odeljak 4.8).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

S obzirom da nema dostupnih podataka o primeni galantamina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* skor veći od 9) i kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 9 mL/min, galantamin je kontraindikovano kod ove populacije. Galantamin je kontraindikovano kod pacijenata koji imaju značajan poremećaj funkcije i jetre i bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tipovi demencije

Lek Alzamin je indikovano kod pacijenata sa blagom do umereno teškom demencijom Alchajmerovog tipa. Korist primene terapije galantaminom kod pacijenata sa drugim tipovima demencije ili drugim tipovima oštećenja pamćenja, nije pokazano.

U dva klinička ispitivanja koja su trajala 2 godine, a u koja su bili uključeni pojedinci sa takozvanim blagim kognitivnim oštećenjem (blaži tipovi oštećenja pamćenja koji ne ispunjavaju kriterijume za Alchajmerovu demenciju), korist terapije galantaminom nije pokazano, ni u pogledu usporavanja opadanja kognitivne funkcije, ni smanjenja kliničke konverzije u demenciju. Stopa mortaliteta u grupi koja je dobijala galantamin je bila značajno veća u odnosu na placebo grupu, 14/1026 (1,4%) pacijenata koji su dobijali galantamin i 3/1022 (0,3%) pacijenta koji su dobijali placebo. Uzroci smrti su bili različiti. Oko polovine smrtnih ishoda u grupi koja je dobijala galantamin, izgleda da je bila vaskularnog porekla (infarkt miokarda, moždani udar i iznenadna smrt). Značaj ovog nalaza za terapiju pacijenata sa Alchajmerovom demencijom nije poznat.

Nije primećena povećana stopa mortaliteta u grupi koja je dobijala galantamin u dugotrajnoj, randomizovanoj, placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključivala 2045 pacijenata sa blagom do umerenom Alchajmerovom bolešću. Stopa mortaliteta u grupi koja je dobijala placebo bila je značajno veća u odnosu na grupu koja je dobijala galantamin. Bilo je 56/1021 (5,5%) smrtnih slučajeva kod pacijenata na placebo i 33/1024 (3,2%) smrtnih slučajeva kod pacijenata koji su dobijali galantamin (*hazard ratio* i 95% interval pouzdanosti od 0,58 [0,37 – 0,89]; $p=0,011$).

Dijagnozu Alchajmerove demencije postavlja iskusan lekar u skladu sa aktuelnim smernicama. Terapija galantaminom treba da se odvija pod nadzorom lekara, a terapiju treba započeti samo ako postoji osoba koja pruža negu pacijentu, a koja će redovno pratiti uzimanje leka od strane pacijenta.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži

Ozbiljne neželjene reakcije na koži (*Stevens-Johnson* sindrom i akutni generalizovani pustulozni egzantem) prijavljivani su kod pacijenata koji su primenjivali galantamin (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da se pacijenti upozore na simptome i znake ozbiljnih neželjenih reakcija na koži, kao i prekid terapije lekom Alzamin u slučaju prve pojave osipa na koži.

Praćenje telesne mase

Kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću dolazi do gubitka telesne mase. Terapija inhibitorima holinesteraze, uključujući galantamin, povezuje se sa gubitkom telesne mase kod ovih pacijenata. Tokom terapije, potrebno je pratiti telesnu masu pacijenta.

Stanja koja zahtevaju oprez

Kao i kod drugih agonista holinergičkih receptora, i galantamin treba primenjivati sa oprezom u sledećim slučajevima:

Kardiološki poremećaji

Zbog svog farmakološkog dejstva, agonisti holinergičkih receptora mogu imati vagotonične efekte na srčani ritam, uključujući bradikardiju i sve tipove atrioventrikularnog bloka (videti odeljak 4.8). Ovi efekti mogu biti veoma važni kod pacijenata koji imaju sindrom bolesnog sinusnog čvora ili druge poremećaje supraventrikularne provodljivosti, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji značajno usporavaju srčani ritam (kao što su digoksin i beta blokatori) ili kod pacijenata sa nekorigovanim poremećajem ravnoteže elektrolita (npr. hiperkalijemija, hipokalijemija).

Stoga, potreban je oprez prilikom primene galantamina kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima, npr. u periodu neposredno nakon infarkta miokarda, kod pojave atrijalne fibrilacije, srčanog bloka drugog ili većeg stepena, nestabilne angine pektoris ili kongestivne srčane insuficijencije, posebno NYHA klase III-IV.

U objedinjenoj analizi placebo kontrolisanih studija kod pacijenata sa Alchajmerovom demencijom lečenih galantaminom, uočena je povećana incidenca određenih kardiovaskularnih neželjenih događaja (videti odeljak 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji

Pacijente kod kojih postoji povećani rizik od pojave peptičkih ulkusa, npr. pacijente koji imaju ulkuse u istoriji bolesti ili imaju predispozicije za pojavu ovih stanja, uključujući i pacijente koji istovremeno primaju nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), treba pratiti da bi se uočili simptomi.

Primena galantamina se ne preporučuje kod pacijenata sa gastrointestinalnom opstrukcijom ili kod onih koji se oporavljaju od gastrointestinalne hirurške intervencije.

Poremećaji nervnog sistema

Konvulzije (epileptični napadi) prijavljivani su kod pacijenta koji primenjuju galantamin (videti odeljak 4.8). Konvulzije mogu biti i manifestacija Alchajmerove bolesti. U retkim slučajevima, pojačano holinergičko dejstvo može da dovede do pogoršanja simptoma Parkinsonove bolesti.

U objedinjenoj analizi placebo kontrolisanih studija kod pacijenata sa Alchajmerovom demencijom lečenih galantaminom, povremeno su uočeni cerebrovaskularni događaji (videti odeljak 4.8). Ovo treba uzeti u obzir kada se galantamin primenjuje kod pacijenata sa cerebrovaskularnom bolešću.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Agoniste holinergičkih receptora treba propisivati sa oprezom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju tešku astmu, opstruktivnu bolest pluća ili aktivnu plućnu infekciju (npr. pneumoniju).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Primena galantamina se ne preporučuje kod pacijenata sa opstrukcijom protoka urina ili onih koji se oporavljaju od operacije mokraćne bešike.

Hirurške i medicinske procedure

Galantamin, kao agonist holinergičkih receptora, može da pojača mišićnu relaksaciju tokom anestezije izazvanu sukcinilholinom, posebno u slučajevima nedostatka pseudoholinesteraze.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Zbog svog mehanizma dejstva, galantamin ne treba primenjivati istovremeno sa drugim agonistima holinergičkih receptora (kao što su ambenonijum, donepezil, neostigmin, piridostigmin, rivastigmin ili sistemski primenjen pilokarpin).

Galantamin ima potencijal da antagonizuje dejstvo antiholinergičkih lekova. Ukoliko se primena antiholinergičkih lekova, kao što je atropin, naglo prekine, postoji potencijalni rizik da se poveća efekat galantamina. Kao što se i očekuje kod agonista holinergičkih receptora, moguća je farmakodinamska interakcija sa lekovima koji značajno usporavaju srčani ritam kao što su digoksin, beta-blokatori, određeni

blokatori kalcijumskih kanala i amjodaron. Potreban je oprez prilikom primene lekova koji mogu izazvati *torsades de pointes*. U tom slučaju, treba razmotriti i EKG.

Galantamin, kao agonist holinergičkih receptora, može da pojača mišićnu relaksaciju tokom anestezije izazvanu sukcinilholinom, posebno u slučajevima nedostatka pseudoholinesteraze.

Farmakokinetičke interakcije

U eliminaciju galantamina je uključeno više metaboličkih puteva i izlučivanje preko bubrega. Mogućnost klinički značajnih interakcija je mala. Ipak, pojava ovih interakcija može biti klinički značajna u pojedinačnim slučajevima.

Istovremena primena sa hranom smanjuje brzinu resorpcije galantamina, ali ne utiče na stepen resorpcije. Preporučuje se da se galantamin uzima sa hranom da bi se smanjila pojava holinergičkih neželjenih dejstava.

Ostali lekovi koji utiču na metabolizam galantamina

Rezultati formalnih studija interakcija su pokazali povećanje bioraspoloživosti galantamina od oko 40% tokom istovremene primene paroksetina (snažan inhibitor CYP2D6) i 30% i 12% tokom istovremene primene ketokonazola i eritromicina (oba su inhibitori CYP3A4). Stoga, prilikom započinjanja terapije snažnim inhibitorima CYP2D6 (npr. hinidin, paroksetin ili fluoksetin) ili CYP3A4 (npr. ketokonazol ili ritonavir), kod pacijenata može doći do povećanja incidence holinergičkih neželjenih reakcija, uglavnom mučnine i povraćanja. U ovim slučajevima, na osnovu podnošljivosti, može se razmotriti smanjenje doze održavanja galantamina (videti odeljak 4.2).

Memantin, antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, u dozi od 10 mg jednom dnevno tokom 2 dana, a zatim 10 mg dva puta dnevno tokom 12 dana, nema uticaja na farmakokinetiku galantamina (primenjenog u obliku galantamin kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih, u jačini 16 mg, jednom dnevno) u stanju ravnoteže.

Uticaj galantamina na metabolizam drugih lekova

Terapijske doze galantamina od 24 mg dnevno nemaju uticaja na kinetiku digoksina, iako se mogu javiti farmakodinamske interakcije (videti takođe deo o farmakodinamskim interakcijama).

Terapijske doze galantamina od 24 mg dnevno nemaju uticaja na kinetiku i protrombinsko vreme varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni galantamina kod trudnica. Rezultati studija na životinjama su pokazali reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potreban je oprez prilikom propisivanja leka trudnicama.

Dojenje

Nije poznato da li se galantamin izlučuje u majčino mleko i nisu sprovedene studije kod žena koje doje. Stoga, žene koje su na terapiji galantaminom ne treba da doje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Alzamin ima neznatan do umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Simptomi uključuju vrtoglavicu i pospanost, posebno u prvim nedeljama nakon započinjanja terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Tabela u nastavku ilustruje podatke dobijene iz osam dvostruko slepih, placebo kontrolisanih kliničkih studija sa galantaminom (N=6502), pet otvorenih kliničkih studija (N=1454) i spontanih postmarkentinških prijava. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su mučnina (21%) i povraćanje (11%). Obično se javljaju

tokom perioda titriranja doze, u većini slučajeva traju kraće od nedelju dana i većina pacijenata ima jednu epizodu. U ovim slučajevima može biti korisno propisivanje antiemetika i adekvatan unos tečnosti.

U randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju, bezbednosni profil terapije galantaminom u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem jednom dnevno, je sličan i po učestalosti i prirodi onom kod terapije galantaminom u obliku tableta.

Učestalost je klasifikovana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih reakcija			
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti	
poremećaji metabolizma i ishrane		smanjen apetit	dehidracija	
psihijatrijski poremećaji		halucinacije; depresija	vizuelne halucinacije; slušne halucinacije	
poremećaji nervnog sistema		sinkopa; vrtoglavica; tremor; glavobolja; pospanost; letargija	parestezija; disgeuzija; hipersomnija; konvulzije*	
poremećaji oka			zamagljen vid	
poremećaji uha i labirinta			tinitus	
kardiološki poremećaji		bradikardija	supraventrikularne ekstrasistole; atrioventrikularni blok I stepena; sinusna bradikardija; palpitacije	atrioventrikularni blok
vaskularni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija; naleti crvenila praćeni osećajem vrućine	
gastrointestinalni poremećaji	povraćanje; mučnina	bol u abdomenu; bol u gornjem delu abdomena; dijareja; dispepsija; osećaj nelagodnosti u abdomenu	osećaj gađenja	
hepatobilijarni poremećaji				hepatitis
poremećaji kože i potkožnog tkiva			hiperhidroza	Stevens-Johnson sindrom; akutni

				generalizovani pustulozni egzantem; multiformni eritem
poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		grčevi u mišićima	slabost u mišićima	
opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		zamor; astenija; osećaj slabosti		
ispitivanja		smanjenje telesne mase	povećanje vrednosti enzima jetre	
povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		pad posekotine		

*Neželjena dejstva vezana za klasu lekova u terapiji demencije - inhibitora acetilholinesteraze uključuju konvulzije/epileptične napade (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Pretpostavlja se da su znaci i simptomi značajnog predoziranja galantaminom slični onima koji se javljaju kod predoziranja drugim agonistima holinergičkih receptora. Ovi efekti obično uključuju centralni nervni sistem, parasimpatički nervni sistem i neuromuskularni spoj. Pored slabosti mišića ili fascikulacija, može doći do pojave nekih ili svih znakova holinergičke krize: teške mučnine, povraćanja, grčeva u gastrointestinalnom traktu, salivacije, lakrimacije, uriniranja, defekacije, znojenja, bradikardije, hipotenzije, kolapsa i konvulzija. Povećanje mišićne slabosti zajedno sa hipersekrecijom u traheji i bronhospazmom, može da dovede do ugrožavanja vitalne funkcije disajnih puteva.

U postmarketinškom periodu su prijavljeni *torsade de pointes*, produženje QT intervala, bradikardija, ventrikularna tahikardija i kratak gubitak svesti povezani sa slučajnim predoziranjem galantaminom. U jednom slučaju, gde je bila poznata doza, u jednom danu je uneto 8 doza galantamina od 4 mg (ukupno 32 mg).

U dva dodatna slučaja nehotičnog unosa 32 mg (mučnina, povraćanje i suva usta; mučnina, povraćanje i substernalni bol u grudnom košu) i jednom slučaju unosa 40 mg (povraćanje) došlo je do kratkih hospitalizacija zbog posmatranja i potpunog oporavka. Kod jednog pacijenta kome je propisano 24 mg dnevno, koji je u istoriji bolesti imao halucinacije tokom prethodne 2 godine i koji je greškom dobijao 24 mg dva puta dnevno tokom 34 dana, došlo je do pojave halucinacija koje su zahtevale hospitalizaciju. Kod

drugog pacijenta kome je propisano 16 mg dnevno u obliku oralnog rastvora, a koji je slučajno uzeo 160 mg (40 mL) došlo je do pojave znojenja, povraćanja, bradikardije i presinkope sat vremena kasnije, i bilo je potrebno bolničko lečenje. Simptomi su se povukli u roku od 24 sata.

Terapija

Kao u svim slučajevima predoziranja, treba preduzeti opšte suportivne mere. U teškim slučajevima, mogu se koristiti antiholinergici kao što je atropin, kao univerzalni antidot za agoniste holinergičkih receptora. Preporučuje se početna doza od 0,5 do 1,0 mg intravenski, a naredne doze se određuju na osnovu kliničkog odgovora pacijenta.

S obzirom da se strategije za lečenje predoziranja stalno razvijaju, preporučuje se kontaktiranje centra za kontrolu trovanja radi informacija o najnovijim preporukama za lečenje predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; Lekovi za terapiju demencije

ATC šifra: N06DA04

Mehanizam dejstva

Galantamin, terciarni alkaloid, je selektivni, kompetitivni i reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze. Pored toga, galantamin pojačava intrinzičko dejstvo acetilholina na nikotinske receptore, verovatno putem vezivanja na alosterično mesto na receptoru. Usled toga, kod pacijenata sa demencijom Alchajmerovog tipa može se postići pojačana aktivnost holinergičkog sistema povezana sa poboljšanjem kognitivne funkcije.

Kliničke studije

Galantamin je prvobitno razvijen u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem za primenu dva puta dnevno. Doze galantamina koje su bile efektivne u ovim placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja su trajala 5-6 meseci, iznosile su 16, 24 i 32 mg dnevno. Pokazano je da doze od 16 i 24 mg dnevno imaju najbolji odnos koristi i rizika i preporučene su kao doze održavanja. Efikasnost galantamina je pokazana merenjem rezultata kojima se procenjuju tri glavna kompleksa simptoma bolesti i pomoću globalne skale: ADAS-cog/11 (merenje kognitivne funkcije na osnovu pokazanih rezultata), DAD i ADCS-ADL-Skala (merenje osnovnih i instrumentalnih aktivnosti dnevnog života), neuropsihijatrijska skala (engl. *neuropsychiatric inventory*, NPI) (skala kojom se mere poremećaji u ponašanju) i CIBIC-plus (globalna procena od strane nezavisnog lekara na osnovu kliničkog intervjua sa pacijentom i osobom koja brine o pacijentu).

Kompozitna analiza respondera kod kojih je došlo do poboljšanja od najmanje 4 poena na ADAS-cog/11 skali u odnosu na početak studije, kod kojih su vrednosti na CIBIC-plus skali ostale nepromenjene ili su poboljšane (1-4) i kod kojih su vrednosti na DAD/ADL skali ostale nepromenjene ili su poboljšane. Videti tabelu u nastavku.

Poboljšanje od najmanje 4 poena na ADAS-cog/11 skali u odnosu na početak studije i nepromenjene i poboljšane vrednosti na CIBIC-plus skali								
Terapija	Promena u DAD ≥ 0 GAL-USA-1 i GAL-INT-1 (6. mesec)				Promena u ADCS/ADL-Skali ≥ 0 GAL-USA-10 (5. mesec)			
	n	n (%) respondera	Poređenje sa placebo		n	n (%) responde ra	Poređenje sa placebom	
			Razlika (95% CI)	p-vrednost ⁺			Razlika (95% CI)	p- vrednost ⁺
Klasična ITT[#]								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg dnevno	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24 mg	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002

dnevno								
Tradicionalna LOCF*								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg dnevno	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg dnevno	399	58 (14,5)	8,9 (5,13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001
#ITT: populacija pacijenata predviđenih za lečenje (engl. <i>Intent To Treat</i>)								
+CMH test razlikovanja od placeba.								
*LOCF: Poslednja sprovedena opservacija (engl. <i>Last Observation Carried Forward</i>).								

Efikasnost galantamina u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem je ispitivana u randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju, GAL-INT-10, uz povećanje doze na svake 4 nedelje, primenom fleksibilnog režima doziranja od 16 mg ili 24 mg dnevno tokom 6 meseci. Dodata je pozitivna kontrolna grupa koja je dobijala galantamin u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem (Gal-IR). Primarni kriterijumi efikasnosti su bili rezultati na ADAS-cog/11 i CIBIC-plus skalama, a rezultati na ADCS-ADL i NPI skali su uzeti kao sekundarni parametri. Pokazano je da primena galantamina u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem (Gal-PR) dovodi do statistički značajnih poboljšanja ADAS-cog/11 rezultata u odnosu na placebo, ali nisu primećene statistički značajne razlike u CIBIC-plus rezultatima u odnosu na placebo. Rezultati na ADCS-ADL skali su statistički bili značajno bolji u odnosu na placebo u 26. nedelji.

Kompozitna analiza respondera u 26. nedelji na osnovu poboljšanja od najmanje 4 poena na ADAS-cog/11 skali u odnosu na početak studije, ukupnih ADL nepromenjenih i poboljšanih (≥ 0) vrednosti i vrednosti na CIBIC-plus skali koje se nisu pogoršale (1-4). Videti tabelu u nastavku.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR ⁺	Gal-PR*	p-vrednost (Gal-PR* naspram placeba)
	(n=245)	(n=225)	(n=238)	
Ukupan odgovor: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
+ tablete sa trenutnim oslobađanjem				
* kapsule sa produženim oslobađanjem				

Vaskularna demencija ili Alchajmerova bolest sa cerebrovaskularnom bolešću

Rezultati dvostruko slepog, placebo kontrolisanog ispitivanja koje je trajalo 26 nedelja, a u koje su bili uključeni pacijenti sa vaskularnom demencijom i pacijenti sa Alchajmerovom bolešću koji istovremeno imaju i cerebrovaskularnu bolest („mešovita demencija”) pokazuju da se simptomatski efekat galantamina održava kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću koji istovremeno imaju i cerebrovaskularnu bolest (videti odeljak 4.4). U *post-hoc* analizi podgrupa, nije primećen statistički značajan efekat u podgrupi pacijenata koji pate samo od vaskularne demencije.

U drugom placebo kontrolisanom ispitivanju, koje je trajalo 26 nedelja, a kod pacijenata koji verovatno pate od vaskularne demencije, nije pokazana klinička korist terapije galantaminom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Galantamin je alkalno jedinjenje sa jednom konstantom jonizacije (pKa 8.2). Blago je lipofilan i particioni koeficijent (Log P) n-oktanol/pufer rastvor (pH 12) iznosi 1,09. Rastvorljivost u vodi (pH 6) je 31 mg/mL. Galantamin ima 3 hiralna centra. S,R,S-oblik je osnovni oblik. Galantamin se delimično metaboliše preko različitih citohroma, uglavnom preko CYP2D6 i CYP3A4. Pokazalo se da su neki od metabolita formiranih tokom degradacije galantamina aktivni *in vitro*, ali nisu značajni *in vivo*.

Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost galantamina je velika, $88,5 \pm 5,4\%$. Galantamin u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem je bioekvivalentan galantaminu u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem primenjenim dva

puta dnevno u pogledu vrednosti PIK_{24h} i C_{min} . C_{max} se postiže nakon 4,4 sata i za oko 24% je manja u odnosu na C_{max} tableta. Hrana ne utiče značajno na PIK vrednost kapsula sa produženim oslobađanjem. C_{max} se povećava za oko 12%, a T_{max} za oko 30 minuta, kada se kapsula uzme posle unosa hrane. Ipak, malo je verovatno da su ove promene klinički značajne.

Distribucija

Srednji volumen distribucije je 175 L. Vezivanje za proteine plazme je malo, 18%.

Biotransformacija

Do 75% unete doze galantamina se eliminiše preko metabolizma. *In vitro* studije ukazuju na to da CYP2D6 učestvuje u stvaranju O-dezmetilgalantamina, a CYP3A4 učestvuje u stvaranju N-oksida galantamina. Nivo izlučivanja ukupne radioaktivnosti putem urina i fecesa se ne razlikuje kod osoba sa nedovoljnim i ekstenzivnim metabolizmom preko CYP2D6. U plazmi kod osoba sa nedovoljnim i ekstenzivnim metabolizmom, galantamin u nepromenjenom obliku i njegov glukoronid čine najveći deo radioaktivnosti uzorka. Nijedan od aktivnih metabolita galantamina (norgalantamin, O-dezmetilgalantamin i O-dezmetilnorgalantamin) se ne može naći u nekonjugovanom obliku u plazmi kod osoba sa nedovoljnim i ekstenzivnim metabolizmom nakon pojedinačne doze. Norgalantamin se detektuje u plazmi kod pacijenata nakon više doza, ali ne predstavlja više od 10% nivoa galantamina. *In vitro* studije ukazuju na to da je inhibitorski potencijal galantamina kod glavnih oblika humanog citohroma P450, veoma mali.

Eliminacija

Koncentracija galantamina u plazmi opada bieksponecijalno, sa terminalnim poluvremenom eliminacije oko 8-10 sati kod zdravih osoba. Tipičan oralni klirens kod ciljane populacije je oko 200 mL/min sa interindividualnom varijabilnošću od 30%, prema podacima iz populacione analize tableta sa trenutnim oslobađanjem. Sedam dana nakon primene pojedinačne oralne doze od 4 mg 3H -galantamina, 90-97% radioaktivnosti se može naći u urinu, a 2,2-6,3% u fecesu. Nakon intravenske infuzije i oralne primene, 18-22% doze galantamina se izlučuje u nepromenjenom obliku putem urina tokom 24 sata, sa renalnim klirensom od $68,4 \pm 22,0$ mL/min, što predstavlja 20-25% ukupnog plazma klirensa.

Linearnost doze

Farmakokinetika galantamina u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem je proporcionalna dozi, u okviru raspona doze iz studija od 8 mg do 24 mg jednom dnevno kod starijih i mlađih pacijenata.

Karakteristike kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću

Podaci iz kliničkih studija kod pacijenata pokazuju da su koncentracije galantamina u plazmi kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću za 30% do 40% veće nego kod zdravih mladih osoba, uglavnom zbog veće starosti i oslabljene funkcije bubrega. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, klirens kod ženskih osoba je za 20% manji u poređenju sa muškarcima. Klirens galantamina kod osoba sa sporijim metabolizmom posredovanim CYP2D6 je za oko 25% manji nego kod osoba sa ekstenzivnim metabolizmom, ali nije primećena bimodalnost u populaciji. Stoga se smatra da metabolički status pacijenta nije klinički značajan u ukupnoj populaciji.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija galantamina se smanjuje sa smanjenjem klirensa kreatinina, kao što je primećeno u studiji sa osobama koje imaju oštećenu funkciju bubrega. U poređenju sa pacijentima sa Alchajmerovom bolešću, maksimalne koncentracije i koncentracije leka u plazmi pred narednu dozu nisu povećane kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≥ 9 mL/min. Stoga se ne očekuje povećan broj neželjenih događaja i nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika galantamina kod osoba sa blagim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* skor od 5 do 6) slična je kao kod zdravih osoba. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* skor od 7 do 9), PIK i poluvreme eliminacije galantamina su povećani za oko 30% (videti odeljak 4.2).

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Nije primećena očigledna korelacija između prosečne koncentracije u plazmi i parametara efikasnosti (tj. promene ADAS-cog/11 i CIBIC-plus vrednosti u 6. mesecu) u velikim kliničkim ispitivanjima III faze sa režimom doziranja od 12 i 16 mg dva puta dnevno.

Koncentracije u plazmi kod pacijenata kod kojih se javlja sinkopa, bile su u istom rasponu kao kod ostalih pacijenata pri istoj dozi.

Pokazano je da se pojava mučnine povezuje sa većim maksimalnim koncentracijama u plazmi (videti odeljak 4.5).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Rezultati studija reproduktivne toksičnosti su pokazali blagi zastoj u razvoju kod pacova i kunića, pri dozama koje su manje od praga toksičnosti kod trudnih ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 8 mg:

Sadržaj kapsule, tvrde:

celuloza, mikrokristalna;

hipromeloza;

etilceluloza;

magnezijum-stearat;

Sastav kapsule, tvrde:

želatin;

titan-dioksid (E 171).

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 16 mg:

Sadržaj kapsule, tvrde:

celuloza, mikrokristalna;

hipromeloza;

etilceluloza;

magnezijum-stearat;

Sastav kapsule, tvrde:

želatin;

titan-dioksid (E 171);

gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172).

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 24 mg:

Sadržaj kapsule, tvrde:

celuloza, mikrokristalna;

hipromeloza;

etilceluloza;

magnezijum-stearat;

Sastav kapsule, tvrde:

želatin;

titan-dioksid (E 171);

gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172);

gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);

eritrozin;

indigokarmin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/PE/PVDC-Alu) sa po 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD

Batajnički drum 5 A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 8 mg: 515-01-05054-17-001

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 16 mg: 515-01-05058-17-001

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 24 mg: 515-01-05062-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.03.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 8 mg: 10.01.2019.

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 16 mg: 10.01.2019.

Alzamin, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 30 x 24 mg: 10.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2019.