

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
REMINYL™
(υδροβρωμική γκαλανταμίνη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

REMINYL 4mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
REMINYL 8mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
REMINYL 12mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε δισκίο REMINYL 4mg περιέχει 4mg γκαλανταμίνη (ως υδροβρωμικό άλας).
Κάθε δισκίο REMINYL 8mg περιέχει 8mg γκαλανταμίνη (ως υδροβρωμικό άλας).
Κάθε δισκίο REMINYL 12mg περιέχει 12mg γκαλανταμίνη (ως υδροβρωμικό άλας).

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

- 4mg γκαλανταμίνης σε υπόλευκα, σφαιρικά, αμφίκυρτα δισκία που έχουν εγχάραξη «JANSSEN» στην μια πλευρά και «G4» από την άλλη.
- 8mg γκαλανταμίνης σε ροζ, σφαιρικά, αμφίκυρτα, δισκία που έχουν εγχάραξη «JANSSEN» στην μια πλευρά και «G8» από την άλλη.
- 12mg γκαλανταμίνης σε πορτοκαλοκαστανόχρωμα, σφαιρικά, αμφίκυρτα δισκία που έχουν εγχάραξη «JANSSEN» στην μια πλευρά και «G12» από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η γκαλανταμίνη ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της ήπιας έως μετρίως σοβαρής άνοιας τύπου Alzheimer.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες/Ηλικιωμένοι

Χορήγηση

Η γκαλανταμίνη χορηγείται δύο φορές την ημέρα, κατά προτίμηση με το πρωινό και το βραδινό γεύμα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξασφαλισθεί επαρκής λήψη υγρών (Βλέπε παράγραφο 4.8).

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η διάγνωση της πιθανής άνοιας τύπου Alzheimer θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ικανοποιητικά σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εναρκτήρια δόση

Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση είναι 8mg την ημέρα (4mg δύο φορές την ημέρα) για 4 εβδομάδες.

Δόση συντήρησης

– Η ανοχή και η δοσολογία της γκαλανταμίνης θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση, προτιμότερα μέσα σε τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, το κλινικό όφελος της γκαλανταμίνης και η ανοχή του ασθενούς στη θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες. Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα το θεραπευτικό όφελος είναι ευνοϊκό και ο ασθενής ανέχεται τη θεραπεία με γκαλανταμίνη. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν δεν υπάρχει πλέον ένδειξη θεραπευτικής δράσης ή εάν ο ασθενής δεν ανέχεται τη θεραπεία.

- Η αρχική δόση συντήρησης είναι 16mg την ημέρα (8mg δύο φορές την ημέρα) και οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρηθούν στα 16mg την ημέρα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
- Η αύξηση στη δόση συντήρησης των 24mg την ημέρα (12mg δύο φορές την ημέρα) πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση μετά από κατάλληλη αξιολόγηση συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του κλινικού οφέλους και της ανοχής.
- Σε μεμονωμένους ασθενείς που δεν δείχνουν μια αυξημένη ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τα 24mg την ημέρα, πρέπει να αποφασισθεί ελάττωση της δόσης στα 16mg την ημέρα.
- Δεν εμφανίζεται υποτροπή μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας (π.χ. σε προετοιμασία για χειρουργείο).

Παιδιά

Η γκαλανταμίνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

Ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια

Τα επίπεδα της γκαλανταμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας, με βάση φαρμακοκινητικό πρότυπο, συνιστάται η δοσολογία να ξεκινά με 4mg ημερησίως, κατά προτίμηση το πρωί, για τουλάχιστον μία εβδομάδα. Κατόπιν, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν με 4mg δύο φορές την ημέρα, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι ημερήσιες δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 8mg δύο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh μεγαλύτερη από 9) η χρήση της γκαλανταμίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με μικρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 9ml/min δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 9ml/min), η χρήση της γκαλανταμίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Συγχορηγούμενη θεραπεία

Σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς των ενζυμικών συστημάτων CYP2D6 ή CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) πρέπει να εξετάζονται μειώσεις στη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.5)

4.3 Αντενδείξεις

- Η γκαλανταμίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην υδροβρωμική γκαλανταμίνη ή σε κάποιο από τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στο προϊόν.
- Λόγω έλλειψης διαθέσιμων στοιχείων για τη χρήση της γκαλανταμίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh μεγαλύτερη από 9) και σοβαρή νεφρική (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 9ml/min) ανεπάρκεια, η χρήση της γκαλανταμίνης σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται. Η γκαλανταμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν σημαντική έκπτωση και της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η γκαλανταμίνη ενδείκνυται σε ασθενείς με ήπια έως μετρίως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer. Σε ασθενείς με άλλους τύπους άνοιας ή άλλους τύπους διαταραχών της μνήμης δεν έχει αποδειχθεί το όφελος της γκαλανταμίνης. Σε 2 κλινικές μελέτες διάρκειας 2 ετών σε άτομα με την επονομαζόμενη ήπια γνωσιακή διαταραχή (ηπιότεροι τύποι διαταραχών της μνήμης που δεν πληρούν τα κριτήρια της άνοιας τύπου Alzheimer) η θεραπεία με γκαλανταμίνη απέτυχε να αποδείξει κάποιο όφελος είτε στην επιβράδυνση της νοητικής εξασθένησης ή στη μείωση της κλινικής μετατροπής προς άνοια. Το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα γκαλανταμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo), 14/1026 (1,4%) ασθενείς σε γκαλανταμίνη και 3/1022 (0,3%) ασθενείς σε placebo. Οι θάνατοι οφείλονταν σε διάφορα αίτια. Σχεδόν οι μισοί από τους θανάτους στην ομάδα της γκαλανταμίνης φαίνεται να προήλθαν από διάφορες αγγειακές αιτίες (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιος θάνατος). Δεν είναι γνωστή η σημασία του ευρήματος αυτού για τη θεραπεία των ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer. Στη άνοια τύπου Alzheimer, διενεργήθηκαν κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας μόνο 6 μηνών. Σε αυτές τις μελέτες δεν εμφανίστηκε αυξημένη θνησιμότητα στις ομάδες γκαλανταμίνης.

Η διάγνωση της άνοιας Alzheimer πρέπει να γίνει με βάση τα πρόσφατα δεδομένα από ένα έμπειρο γιατρό. Η θεραπεία με γκαλανταμίνη πρέπει να γίνει με την επίβλεψη του γιατρού και μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αν υπάρχει διαθέσιμο άτομο που μπορεί να παρακολουθεί τακτικά τη λήψη του φαρμάκου από τον ασθενή.

Οι ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer χάνουν βάρος. Η θεραπεία με αναστολείς χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της γκαλανταμίνης, έχει συσχετισθεί με ελάττωση βάρους σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το σωματικό βάρος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται.

Όπως συμβαίνει και με άλλα χολινεργικά, η γκαλανταμίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις ακόλουθες περιπτώσεις:

Καρδιαγγειακές: Λόγω της φαρμακολογικής τους δράσης, τα χολινεργικά μπορεί να έχουν παρασυμπαθητικοτονικές δράσεις στην καρδιακή συχνότητα (π.χ. βραδυκαρδία). Η πιθανότητα αυτής της δράσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή άλλες διαταραχές υπερκοιλιακής καρδιακής αγωγιμότητας ή σε αυτούς που κάνουν ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που μειώνουν σημαντικά την καρδιακή συχνότητα, όπως διγοξίνη και β-αναστολείς ή σε ασθενείς με διαταραχή ηλεκτρολυτών που δε διορθώνεται (π.χ. υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία).

Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση γκαλανταμίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους, π.χ. κατά την περίοδο αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή, σε δευτέρου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό ή

μεγαλύτερου, σε ασταθή στηθάγχη ή σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα NYHA ομάδας III- IV.

Σε μια συνοπτική ανάλυση όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer που ακολούθησαν αγωγή με γκαλανταμίνη παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. λήμμα 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Γαστρεντερικές: Ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν πεπτικά έλκη, π.χ. αυτοί που έχουν ιστορικό έλκους ή αυτοί που έχουν προδιάθεση σε αυτές τις καταστάσεις, πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα. Η χρήση της γκαλανταμίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με γαστρεντερική απόφραξη ή σε αυτούς που αναρρώνουν από χειρουργική επέμβαση γαστρεντερικού.

Νευρολογικές: Τα χολινεργικά πιστεύεται ότι υπάρχει πιθανότητα να προκαλέσουν γενικευμένους σπασμούς. Όμως, η εμφάνιση σπασμών μπορεί επίσης, να αποτελεί εκδήλωση της νόσου Alzheimer. Στις κλινικές μελέτες, δεν παρουσιάστηκε αύξηση στην εμφάνιση σπασμών με την γκαλανταμίνη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo). Σε σπάνιες περιπτώσεις αύξηση του χολινεργικού τόνου μπορεί να επιδεινώσει τα παρκινσονικά συμπτώματα.

Σε μια συνοπτική ανάλυση όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer που ακολούθησαν αγωγή με γκαλανταμίνη παρατηρήθηκαν, όχι συχνά, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση γκαλανταμίνης σε ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλική νόσο.

Πνευμονικές: Τα χολινεργικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρού άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονικής νόσου ή ενεργές πνευμονικές λοιμώξεις (π.χ. πνευμονία).

Ουρογεννητικό: Η χρήση της γκαλανταμίνης δε συνιστάται σε ασθενείς με απόφραξη στην αποχετευτική μοίρα του ουροποιητικού ή μετά από χειρουργική επέμβαση ουροδόχου κύστης.

Αναισθησία: η γκαλανταμίνη, σαν χολινεργικό είναι πιθανό να προκαλέσει υπερβολική μυϊκή χάλαση σουκκινυλοχολινικού τύπου κατά τη διάρκεια αναισθησίας.

Το έκδοχο Orange yellow S aluminium lake (E110), το οποίο υπάρχει στο δισκίο 12mg, μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Ασθενείς που έχουν σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η γκαλανταμίνη δεν πρέπει να συγχρησιμοποιείται μαζί με άλλα χολινεργικά. Η γκαλανταμίνη ανταγωνίζεται τη δράση των αντιχολινεργικών

φαρμάκων. Όπως αναμένεται με τα χολινεργικά, φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση είναι πιθανή με φάρμακα που μειώνουν σημαντικά την καρδιακή συχνότητα (π.χ. διγοξίνη και β-αναστολείς). Η γκαλανταμίνη, σαν χολινεργικό, είναι πιθανό να προκαλέσει υπερβολική μυϊκή χάλαση σουκκινυλοχολινικού τύπου κατά τη διάρκεια αναισθησίας.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Πολλαπλές μεταβολικές οδοί και νεφρική απέκκριση εμπλέκονται στην αποβολή της γκαλανταμίνης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με τροφή επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης της γκαλανταμίνης αλλά δεν επηρεάζει την έκταση της απορρόφησης. Συνιστάται η γκαλανταμίνη να λαμβάνεται με φαγητό ώστε να μειώνονται οι χολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γκαλανταμίνης

Τυπικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έδειξαν μια αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα της γκαλανταμίνης περίπου 40% κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με παροξετίνη (ένας ισχυρός αναστολέας CYP2D6) και περίπου 30% και 12% κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με κετοконаζόλη και ερυθρομυκίνη (και τα δύο αναστολείς CYP3A4). Συνεπώς, κατά τη διάρκεια έναρξης της θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, παροξετίνη, φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη) ή του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ριτοναβίρη), οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν μια αυξημένη εμφάνιση χολινεργικών ανεπιθυμητών ενεργειών, κυρίως ναυτία και έμετο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, βάσει της ανοχής, πρέπει να αποφασισθεί ελάττωση της δόσης συντήρησης της γκαλανταμίνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επίδραση της γκαλανταμίνης στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων

Θεραπευτικές δόσεις γκαλανταμίνης (12mg δύο φορές την ημέρα) δεν επηρεάζουν την κινητική της διγοξίνης και της βαρφαρίνης (βλέπε επίσης φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για την γκαλανταμίνη στην κύηση. Μελέτες σε ζώα δείχνουν μια μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων και νεογνών (βλέπε παράγραφο 5.3). Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να συνταγογραφηθεί σε έγκυο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν η γκαλανταμίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Για το λόγο αυτό, γυναίκες που λαμβάνουν γκαλανταμίνη δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η γκαλανταμίνη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία ώστε να επηρεαστεί η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες (συχνότητα $\geq 5\%$ και δύο φορές τη συχνότητα του εικονικού φαρμάκου-placebo) ήταν ναυτία, έμετος, διάρροια, επιγάστριο άλγος, δυσπεψία, ανορεξία, κόπωση, ίλιγγος, κεφαλαλγία, υπνηλία και ελάττωση βάρους. Η ναυτία, ο έμετος και η ανορεξία

παρατηρήθηκαν συχνότερα στις γυναίκες.

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες [συχνότητα $\geq 5\%$ και \geq εικονικού φαρμάκου-(placebo)] ήταν σύγχυση, κατάθλιψη, εξασθένηση, κάκωση, αϋπνία, ρινίτιδα και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

Η πλειονότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου εξατομίκευσης της δοσολογίας. Η ναυτία και ο έμετος, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, διήρκεσαν λιγότερο από μια εβδομάδα στις περισσότερες περιπτώσεις και οι πιο πολλοί ασθενείς είχαν μόνο ένα επεισόδιο. Χορήγηση αντιεμετικής αγωγής και εξασφάλιση πρόσληψης επαρκούς ποσότητας υγρών μπορεί να αποβούν χρήσιμα σε αυτές τις περιπτώσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Ασυνήθεις	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Μολύνσεις και λοιμώξεις		Ρινίτιδα Λοιμώξεις του ουροποιητικού σωλήνα			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία Μείωση βάρους		Αφυδάτωση (που οδηγεί σε νεφρική διαταραχή και νεφρική ανεπάρκεια) Υποκαλιαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Σύγχυση Κατάθλιψη (πολύ σπάνια με τάσεις αυτοκτονίας) Αϋπνία		Επιθετικότητα Διέγερση Ψευδαισθήσεις	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ίλιγγος Υπνηλία Συγκοπή Τρόμος	Παραισθησία	<u>Επιληπτικές κρίσεις</u>	Επιδείνωση παρκινσονισμού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοή		
Καρδιακές διαταραχές			Κολπική αρρυθμία Έμφραγμα του μυοκαρδίου Ισχαιμία του μυοκαρδίου Αίσθημα	Βραδυκαρδία (σοβαρή)	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

			παλμών		
Αγγειακές διαταραχές			Αγγειακή εγκεφαλική νόσος Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο		Υπόταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Έμετος Ναυτία	Επιγάστριο άλγος Διάρροια Δυσπεψία			Δυσφαγία Αιμορραγία γαστρεντερικού
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Εξάνθημα	Αυξημένη εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Κράμπες του κάτω άκρου		
Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης		Αδυναμία Κόπωση Πυρετός Κεφαλαλγία Αίσθημα κακουχίας			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση Τραύμα			

Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), ασυνήθεις >1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000) και πολύ σπάνιες (<1/10000).

Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οφείλονται στις χολινεργικές ιδιότητες της γκαλανταμίνης ή σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις ή επιδεινώσεις των προϋπαρχόντων παθολογικών καταστάσεων γεγονός σύνηθες στα ηλικιωμένα άτομα.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα σημεία και συμπτώματα από σοβαρή υπερδοσολογία με γκαλανταμίνη αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά της υπερδοσολογίας των άλλων χολινεργικών. Αυτές οι επιδράσεις, γενικά, εμπλέκουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και τις νευρομυϊκές συνάψεις. Εκτός από τη μυϊκή αδυναμία και τις δεσμιδώσεις, ορισμένα ή όλα τα συμπτώματα μιας χολινεργικής κρίσης μπορεί ν' αναπτυχθούν:

Σοβαρή ναυτία, έμετος, γαστρεντερικοί σπασμοί, σιελόρροια, δακρύρροια, σύρση, αφόδευση, εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπόταση, κυκλοφορική κατέρευση και σπασμοί. Αυξημένη μυϊκή αδυναμία μαζί με τραχειακές υπερεκκρίσεις και βρογχόσπασμο μπορεί να οδηγήσουν σε ζωτικής σημασίας καταστολή της λειτουργίας της αναπνευστικής οδού.

Σε μια αναφορά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία και πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de pointes) συνοδευόμενα από μικρή απώλεια των αισθήσεων, γεγονός που συνδυάστηκε με την ακούσια λήψη οκτώ δισκίων των 4mg (32mg συνολικά) εντός μιας ημέρας.

Θεραπεία

Όπως σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοσθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Σε σοβαρές καταστάσεις, αντιχολινεργικά, όπως ατροπίνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν γενικό αντίδοτο των χολινεργικών. Συνιστάται εναρκτήριο δόση των 0,5mg – 1,0mg ενδοφλεβίως, με επακόλουθες δόσεις ανάλογες προς την κλινική ανταπόκριση.

Επειδή οι τεχνικές για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνεχώς εξελίσσονται, συνιστάται να επικοινωνήσετε με το Κέντρο Δηλητηριάσεων ώστε να σας δοθούν οι πιο πρόσφατες συστάσεις για την αντιμετώπιση μιας υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα κατά της άνοιας
Κωδικός ATC: N06DA04

Η γκαλανταμίνη, τριτοταγές αλκαλοειδές, είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης. Επιπρόσθετα, η γκαλανταμίνη, αυξάνει την ενδογενή δράση της ακετυλοχολίνης στους νικοτινικούς υποδοχείς, πιθανότατα μέσω της σύνδεσης με ένα αλλοστερικό σημείο του υποδοχέα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια αυξημένη δραστηριότητα στο χολινεργικό σύστημα σχετιζόμενη με βελτιωμένη γνωστική λειτουργία που μπορεί να επιτευχθεί σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer.

Κλινικές μελέτες

Οι αποτελεσματικές δόσεις της γκαλανταμίνης σε συγκριτικές, με εικονικό φάρμακο-placebo, κλινικές μελέτες, που είχαν διάρκεια 5 με 6 μήνες, ήταν 16, 24 και 32mg την ημέρα. Από αυτές τις δόσεις τα 16 και 24mg την ημέρα κρίθηκε ότι έχουν την καλύτερη αναλογία οφέλους/κινδύνου και υποστηρίζονται σαν συνιστώμενες δόσεις συντήρησης. Η αποτελεσματικότητα της γκαλανταμίνης έχει δείχθει με μετρήσεις που εκτιμούν τρεις μείζονες ομάδες συμπτωμάτων της νόσου και μια σφαιρική κλίμακα των: ADAS-Cog (επί της λειτουργικότητας στηριζόμενη εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας), DAD και ADCS-ADL-Καταγραφή (μετρήσεις των φυσικών και ενόργανων Δραστηριοτήτων της Καθημερινής Ζωής), Νευροψυχιατρική Καταγραφή (κλίμακα που μετρά τις διαταραχές συμπεριφοράς) και CIBIC-plus (μέθοδος συνολικής εκτίμησης από ένα ανεξάρτητο γιατρό κατόπιν μιας κλινικής συνέντευξης με τον ασθενή και αυτόν που επιβλέπει τον ασθενή).

Συνολική ανάλυση ανταπόκρισης με βάση τουλάχιστον 4 σημεία βελτίωσης στην ADAS-Cog/11 σε σύγκριση με το αρχικό επίπεδο και στην CIBIC-plus Αμετάβλητη και Βελτιωμένη (1-4), και στην DAD/ADL Αμετάβλητη και Βελτιωμένη.

Τουλάχιστον 4 σημεία βελτίωσης από το αρχικό επίπεδο στην ADAS-Cog/11 και								
Θεραπεία	CIBIC-plus Αμετάβλητη και Βελτιωμένη							
	Μεταβολή στην DAD \geq 0 GAL-USA-1 και GAL-INT-1 (Μήνας 6)				Μεταβολή στην καταγραφή ADAS/ADL \geq 0 GAL-USA-10 (Μήνας 5)			
	N	n (%) ανταπόκριση	Σύγκριση με placebo		N	n (%) ανταπόκριση	Σύγκριση με placebo	
			Διαφ. (95%CI)	p-value ⁺			Διαφ. (95%CI)	p-value ⁺
<u>Κλασσική ITT</u>								
Placebo	422	21 (5.0)	-	-	273	18 (6.6)	-	-
Gal 16mg/ημέρα	-	-	-	-	266	39 (14.7)	8.1 (3,13)	0.003
Gal 24mg/ημέρα	424	60 (14.2)	9.2 (5,13)	<0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3,14)	0.002
<u>Trad. LOCF*</u>								
Placebo	412	23 (5.6)	-	-	261	17 (6.5)	-	-
Gal 16mg/ημέρα	-	-	-	-	253	36 (14.2)	7.7 (2,13)	0.005
Gal 24mg/ημέρα	399	58 (14.5)	8.9 (5,13)	<0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4,15)	0.001

⁺ Δοκιμή CMH διαφοράς από placebo

* LOCF: Τελευταία καταγραφή που μεταφέρθηκε

Τα αποτελέσματα μιας διπλής-τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης 26 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με αγγειακή άνοια και ασθενείς με Νόσο Alzheimer και σχετιζόμενη αγγειακή εγκεφαλική νόσο ('μικτή άνοια'), υποδεικνύουν ότι η συμπτωματική δράση της γκαλανταμίνης διατηρείται σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer και σχετιζόμενη αγγειακή εγκεφαλική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Νευρολογικές καταστάσεις). Σε μία post-hoc ανάλυση υπο-ομάδας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική δράση στην υπο-ομάδα των ασθενών με αγγειακή άνοια μόνο. Σε μία δεύτερη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 26 εβδομάδων σε ασθενείς με πιθανή αγγειακή άνοια, δεν παρατηρήθηκε κλινικό όφελος με τη θεραπεία με γκαλανταμίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η γκαλανταμίνη είναι ένα αλκαλικό παράγωγο με μία σταθερή ιονισμού (pKa 8.2). Είναι ελαφρώς λιπόφιλη και έχει συντελεστή κατανομής (Log P) σε n-οκτανόλη/ρυθμιστικό διάλυμα (pH 12) 1.09. Η διαλυτότητα στο νερό (pH 6) είναι 31mg/ml. Η γκαλανταμίνη έχει τρία χειρομορφικά κέντρα, το S, R, η μορφή S είναι αυτή που εμφανίζεται στη φύση. Η γκαλανταμίνη μεταβολίζεται μερικώς από διάφορα κυτοχρώματα, κυρίως από τα CYP2D6 και CYP3A4. Ορισμένοι από τους μεταβολίτες που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της αποικοδόμησης της γκαλανταμίνης έδειξαν να είναι δραστικοί *in vitro* αλλά όχι σημαντικοί *in vivo*.

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΓΚΑΛΑΝΤΑΜΙΝΗΣ

Απορρόφηση

Η απορρόφηση είναι ταχεία, με χρόνο t_{max} περίπου 1 ώρα μετά από τα δισκία και το πόσιμο διάλυμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της γκαλανταμίνης είναι υψηλή, $88,5 \pm 5,4\%$. Η τροφή καθυστερεί το ρυθμό της απορρόφησης και μειώνει τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης C_{max} κατά 25%, χωρίς να επηρεάζει την έκταση της απορρόφησης (AUC).

Κατανομή

Ο κύριος όγκος κατανομής είναι 175 L. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, 18%.

Μεταβολισμός

Μέχρι 75% της χορηγούμενης δόσης γκαλανταμίνης απομακρύνεται μέσω μεταβολισμού. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το CYP2D6 συμμετέχει στο σχηματισμό της Ο-διμεθυλογκαλανταμίνης και το CYP3A4 συμμετέχει στο σχηματισμό της Ν-οξειδογκαλανταμίνης. Τα επίπεδα της απέκκρισης της ολικής ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ αυτών με περιορισμένο και εκτεταμένο διά του CYP2D6 μεταβολισμό. Στο πλάσμα από άτομα με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό, η αμετάβλητη γκαλανταμίνη και το γλυκουρονίδιο της ήταν υπεύθυνες για το πλείστον της ραδιενεργού δραστηριότητας του δείγματος. Κανένας από τους ενεργούς μεταβολίτες της γκαλανταμίνης (νοργκαλανταμίνη, Ο-απομεθυλογκαλανταμίνη και Ο-απομεθυλο-νοργκαλανταμίνη) δεν μπορούσε να ανιχνευθεί στην ασύζευκτη μορφή τους σε πλάσμα από άτομα με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό μετά από μια απλή δόση. Η νοργκαλανταμίνη ήταν ανιχνεύσιμη στο πλάσμα ασθενών μετά από πολλές δόσεις, αλλά δεν εκπροσωπούσε περισσότερο από 10% των επιπέδων της γκαλανταμίνης. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το δυναμικό αναστολής της γκαλανταμίνης επί των μειζόνων μορφών του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 είναι πολύ χαμηλό.

Απέκκριση

Η συγκέντρωση στο πλάσμα της γκαλανταμίνης ελαττώνεται διεκθετικά, με τελικό χρόνο ημιζωής της τάξης των 7-8 ωρών σε υγιή άτομα. Η τυπική της από του στόματος χορήγησης κάθαρση σε πληθυσμό-στόχο είναι περίπου 200ml/min με διατομικές (διαπροσωπικές) διακυμάνσεις 30% όπως προκύπτει από την ανάλυση πληθυσμού. Επτά ημέρες μετά από μια απλή από του στόματος δόση των 4mg ³H-γκαλανταμίνης, το 90-97% της ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 2,2-6,3% στα κόπρανα. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση και από του στόματος χορήγηση, το 18-22% της δόσης απεκκρίθηκε σαν αμετάβλητη γκαλανταμίνη στα ούρα σε 24 ώρες, με μια νεφρική κάθαρση των 68,4±22,0 ml/min, η οποία εκπροσωπεί το 20-25% της συνολικής κάθαρσης πλάσματος.

Γραμμικότητα δόσης

Μετά από επανειλημμένη χορήγηση από του στόματος δόσεων 12mg και 16mg γκαλανταμίνης, δύο φορές την ημέρα, οι μέσες τιμές των ελαχίστων και μεγίστων επιπέδων συγκέντρωσης στο πλάσμα κυμαίνονταν μεταξύ 29-97ng/ml και 42-137ng/ml. Η φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης είναι γραμμική σε εύρος δόσης των 4-16mg δύο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς που ελάμβαναν 12 ή 16mg δύο φορές την ημέρα, δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της γκαλανταμίνης μεταξύ των μηνών 2 και 6.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς υποδηλώνουν ότι οι συγκεντρώσεις της γκαλανταμίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με νόσο Alzheimer είναι 30-40% υψηλότερα από αυτά σε νέα υγιή άτομα. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση στις γυναίκες είναι 20% χαμηλότερη σε σύγκριση με τους άνδρες. Δε βρέθηκαν μείζονες επιδράσεις από την ηλικία ή τη φυλή στην κάθαρση της γκαλανταμίνης. Η κάθαρση της γκαλανταμίνης σε άτομα με περιορισμένο δια του CYP2D6 μεταβολισμό είναι περίπου 25% χαμηλότερη από αυτή σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό, αλλά δεν παρατηρήθηκε διφασικότητα στον πληθυσμό. Συνεπώς, η μεταβολική κατάσταση ενός ασθενούς δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κλινική συσχέτιση στον γενικό πληθυσμό.

Η φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης σε ασθενείς με μικρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) ήταν συγκρίσιμη με αυτή σε υγιή άτομα. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7-9), η συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη (AUC) και ο χρόνος ημιζωής της γκαλανταμίνης ήταν αυξημένος κατά περίπου 30% (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η απέκκριση της γκαλανταμίνης ελαττώνεται επί μειωμένης κάθαρσης κρεατινίνης όπως παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Σε σύγκριση με ασθενείς με Alzheimer, τα μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα των συγκεντρώσεων στο πλάσμα δεν είναι αυξημένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $\geq 9\text{ml/min}$. Για το λόγο αυτό, δεν αναμένεται αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές στην δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2)

ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ/ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση μεταξύ του μέσου όρου συγκεντρώσεων στο πλάσμα και των παραμέτρων αποτελεσματικότητας (π.χ. Μεταβολή στην ADAS-Cog11 και CIBIC-plus στο μήνα 6) στις μεγάλες μελέτες φάσης III με δοσολογικό σχήμα 12 και 16mg δύο φορές την ημέρα. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι μέγιστες δράσεις μπορούν να επιτευχθούν στις δόσεις που μελετήθηκαν.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ασθενείς που είχαν πάθει συγκοπή ήταν στα ίδια πλαίσια με τους άλλους ασθενείς στην ίδια δόση.

Η εμφάνιση της ναυτίας φάνηκε να συσχετίζεται με υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Προκλινικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο, εκτός από αυτό που αναμένεται από την φαρμακοδυναμική δράση της γκαλανταμίνης. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, επανειλημμένης τοξικότητας, γενοτοξικότητας και δυνητικής καρκινογένεσης.

Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή έδειξαν μια μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη των αρουραίων και κουνελιών, σε δόσεις που είναι κάτω από το όριο τοξικότητας στις εγκύους γυναίκες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Πυρήνας δισκίου:

Colloidal anhydrous silica, crospovidone, lactose monohydrate, magnesium stearate και microcrystalline cellulose.

Επικάλυψη δισκίου:

Hypromellose, propylene glycol, talc και titanium dioxide (E171).

Τα δισκία 4mg περιέχουν επίσης: yellow ferric oxide (E172). Τα δισκία 8mg περιέχουν red ferric oxide (E172). Τα δισκία 12mg περιέχουν red ferric oxide και orange yellow S aluminium lake (E110).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

- 6.3 Διάρκεια ζωής**
2 χρόνια
- 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**
Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη.
- 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**
Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε blister PVC-PE-PVDC/Alu που περιέχει 14 δισκία
Διαθέσιμα μεγέθη συσκευασίας: 4mg με 14 δισκία, 8mg με 14 ή 56 δισκία, 12mg με 56, 112 ή 168 δισκία.
- 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**
Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.
- 7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική ΑΕΒΕ, Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα,
Τηλ: 210 61 40 061
- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**