

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Galantamine /Pharmathen 8mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
Galantamine /Pharmathen 16mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
Galantamine /Pharmathen 24mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 8 mg περιέχει 8 mg γκαλανταμίνη (ως υδροβρωμική).

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 16 mg περιέχει 16 mg γκαλανταμίνη (ως υδροβρωμική).

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 24 mg περιέχει 24 mg γκαλανταμίνη (ως υδροβρωμική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό (καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης)

8 mg: Αδιαφανή λευκά σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους 2 που περιέχουν ένα στρογγυλό αμφίκυρτο δισκίο.

16 mg: Αδιαφανή, στο χρώμα της σάρκας, σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους 2 που περιέχουν δύο στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία.

24 mg: Αδιαφανή πορτοκαλί σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους 2 που περιέχουν τρία στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Galantamine /Pharmathen ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της ήπιας έως μετρίως σοβαρής άνοιας τύπου Alzheimer.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες/Ηλικιωμένοι

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η διάγνωση της πιθανής άνοιας τύπου Alzheimer θα πρέπει να επιβεβαιώνεται επαρκώς σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες (δείτε ενότητα 4.4).

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 8mg γκαλανταμίνης/ ημέρα για 4 εβδομάδες.

Δόση συντήρησης

Η ανοχή και η δοσολογία της γκαλανταμίνης θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση, κατά προτίμηση μέσα σε τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, το κλινικό

όφελος της γκαλανταμίνης και η ανοχή του ασθενή στη θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογούνται 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 γκαλανταμίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν δεν υπάρχει πλέον ένδειξη θεραπευτικής δράσης ή εάν ο ασθενής δεν ανέχεται τη θεραπεία.

Η αρχική δόση συντήρησης είναι 16mg γκαλανταμίνης/ ημέρα και οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρηθούν στα 16mg/ ημέρα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Αύξηση στη δόση συντήρησης των 24 mg γκαλανταμίνης/ ημέρα πρέπει να εξετάζεται σε ατομική βάση μετά από κατάλληλη αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης εκτίμησης του κλινικού οφέλους και της ανοχής.

Σε μεμονωμένους ασθενείς που δεν επιδεικνύουν αυξημένη ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τα 24mg/ ημέρα πρέπει να εξετάζεται ελάττωση της δόσης στα 16mg/ ημέρα.

Διακοπή της θεραπείας

Δεν παρατηρείται υποτροπή μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας (π.χ. σε προετοιμασία για χειρουργείο).

Μετάβαση σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Galantamine /Pharmathen από δισκία γκαλανταμίνης ή από του στόματος διάλυμα γκαλανταμίνης

Συνιστάται η χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσης γκαλανταμίνης στους ασθενείς. Οι ασθενείς που μεταβαίνουν στο άπαξ ημερησίως σχήμα πρέπει να λάβουν την τελευταία δόση των δισκίων ή από του στόματος διαλύματος γκαλανταμίνης το βράδυ και να ξεκινήσουν τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Galantamine /Pharmathen άπαξ ημερησίως το επόμενο πρωί.

Ειδικόί πληθυσμοί

Συγχορηγούμενη θεραπεία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP2D6 ή CYP3A4, μειώσεις στη δόσολογία πρέπει να ληφθούν υπόψη (δείτε ενότητα 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα επίπεδα της γκαλανταμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση από 9 ml/min, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσολογίας.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 9 ml/min, η χρήση της γκαλανταμίνης αντενδείκνυται (δείτε ενότητα 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα επίπεδα της γκαλανταμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh 7-9), με βάση φαρμακοκινητικό πρότυπο, συνιστάται η δόσολογία να ξεκινά με καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 8 mg άπαξ κάθε δεύτερη μέρα, κατά προτίμηση το πρωί, για μία εβδομάδα. Στη συνέχεια, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν με 8 mg άπαξ ημερησίως για 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι ημερήσιες δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 16 mg.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh μεγαλύτερη από 9), η χρήση της γκαλανταμίνης αντενδείκνυται (δείτε ενότητα 4.3).

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της γκαλανταμίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Galantamine /Pharmathen προορίζεται για από του στόματος χρήση και πρέπει να χορηγείται άπαξ ημερησίως το πρωί, κατά προτίμηση μαζί με φαγητό. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με λίγο υγρό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασώνται ή θρυμματίζονται.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξασφαλίζεται η επαρκής πρόσληψη υγρών (δείτε ενότητα 4.8).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Λόγω έλλειψης διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη χρήση της γκαλανταμίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh μεγαλύτερη από 9) και σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 9ml/min, η χρήση της αντενδείκνυται σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Η γκαλανταμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που εμφανίζουν σημαντική δυσλειτουργία τόσο νεφρικά όσο και ηπατικά.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τύποι άνοιας

Το Galantamine /Pharmathen ενδείκνυται σε ασθενείς με ήπια έως μετρίως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer. Το όφελος της γκαλανταμίνης δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με άλλους τύπους άνοιας ή άλλους τύπους διαταραχών μνήμης. Σε 2 κλινικές δοκιμές διάρκειας 2 ετών σε άτομα με την επονομαζόμενη ήπια γνωστική διαταραχή (ηπιότεροι τύποι διαταραχών της μνήμης που δεν πληρούν τα κριτήρια της άνοιας τύπου Alzheimer), η θεραπεία με γκαλανταμίνη απέτυχε να επιδείξει κάποιο όφελος είτε στην επιβράδυνση της γνωστικής εξασθένησης είτε στη μείωση της κλινικής μετατροπής σε άνοια. Το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα της γκαλανταμίνης ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, 14/1.026 (1,4%) ασθενείς σε γκαλανταμίνη και 3/1.022 (0,3%) ασθενείς σε εικονικό φάρμακο. 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). Η σημασία του ευρήματος αυτού για τη θεραπεία των ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer δεν είναι γνωστή.

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα στην ομάδα που έλαβε γκαλανταμίνη σε μια μακροχρόνια, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 2.045 ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer. Το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν σημαντικά υψηλότερο από ό, τι στην ομάδα που έλαβε γκαλανταμίνη. Υπήρχαν 56/1.021 (5,5%) θάνατοι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 33/1.024 (3,2%) θάνατοι σε ασθενείς που έλαβαν γκαλανταμίνη (αναλογία κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης των 0,58 [0,37-0,89], $p = 0,011$).

Η διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer πρέπει να γίνει με βάση τις ισχύουσες οδηγίες από έμπειρο γιατρό. Η θεραπεία με γκαλανταμίνη πρέπει να λάβει χώρα υπό την επίβλεψη γιατρού και πρέπει να ξεκινήσει μόνο αν υπάρχει διαθέσιμο άτομο που μπορεί να παρακολουθεί τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από τον ασθενή.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson και η οξεία γενικευμένη

εξανθηματική φλυκταίνωση) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν γκαλανταμίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι ασθενείς να είναι ενημερωμένοι για τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και η χρήση της γκαλανταμίνης να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος.

Παρακολούθηση βάρους

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

Καταστάσεις που απαιτούν προσοχή

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

Καρδιακές διαταραχές

Λόγω της φαρμακολογικής τους δράσης, τα χολινομιμητικά μπορεί να εμφανίσουν βαγοτονικές επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα, συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας και όλων των τύπων κολποκοιλιακού αποκλεισμού (βλ. παράγραφο 4.8). Η πιθανότητα αυτής της επίδρασης μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς με «σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου» ή άλλες διαταραχές υπερκοιλιακής καρδιακής αγωγιμότητας ή σε εκείνους που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν σημαντικά την καρδιακή συχνότητα, όπως διγοξίνη και β-αποκλειστές ή σε ασθενείς με διαταραχή ηλεκτρολυτών που δε διορθώνεται (π.χ. υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία).

Για το λόγο αυτό απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση γκαλανταμίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους, π.χ. κατά την περίοδο αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, κατά την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, σε καρδιακό αποκλεισμό δευτέρου ή μεγαλύτερου βαθμού, σε ασταθή στηθάγχη ή σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα NYHA ομάδας III- IV.

Σε συνοπτική ανάλυση όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer που ελάμβαναν αγωγή με γκαλανταμίνη παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών (δείτε ενότητα 4.8).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πεπτικών ελκών, π.χ. εκείνοι με ιστορικό έλκους ή εκείνοι που εμφανίζουν προδιάθεση σε αυτές τις καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών εκείνων που λαμβάνουν ταυτόχρονα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα. Η χρήση της γκαλανταμίνης δε συνιστάται σε ασθενείς με γαστρεντερική απόφραξη ή σε ασθενείς που αναρρώνουν από χειρουργική επέμβαση γαστρεντερικού.

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί με γκαλανταμίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση σπασμών μπορεί, επίσης, να αποτελεί εκδήλωση της νόσου Alzheimer. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αύξηση του χολινεργικού τόνου μπορεί να επιδεινώσει τα παρκινσονικά συμπτώματα.

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

Διαταραχές αναπνευστικού, θώρακα και μεσοθωρακίου

Τα χολινομιμητικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρού άσθματος

ή αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ή ενεργών πνευμονικών λοιμώξεων (π.χ. πνευμονία).

Διαταραχές νεφρών και ουροφόρων οδών

Η χρήση της γκαλανταμίνης δε συνιστάται σε ασθενείς με απόφραξη της ουρικής εκροής ή σε ανάρρωση μετά από χειρουργική επέμβαση στην ουροδόχο κύστη.

Χειρουργικές και ιατρικές διαδικασίες

Η γκαλανταμίνη, σαν χολινομιμητικό, είναι πιθανό να προκαλέσει υπερβολική μυϊκή χάλαση σουκινυλοχολινικού τύπου κατά τη διάρκεια αναισθησίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ψευδοχολινεστεράσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η γκαλανταμίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα χολινομιμητικά (όπως αμβενώνιο, δονεπεξίλη, νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, ριβαστιγμίνη ή συστηματικά χορηγούμενη πιλοκαρπίνη). Η γκαλανταμίνη έχει τη δυνατότητα να ανταγωνίζεται τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων. Σε περίπτωση που χρειαστεί απότομη διακοπή των αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως ατροπίνη, υπάρχει πιθανός κίνδυνος να αυξηθούν οι δράσεις της γκαλανταμίνης. Όπως αναμένεται με τα χολινομιμητικά, φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση είναι πιθανή με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν σημαντικά την καρδιακή συχνότητα όπως διγοξίνη, β- αποκλειστές, συγκεκριμένοι αποκλειστές καναλιών ασβεστίου και αμιωδαρόνη. Προσοχή απαιτείται με τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν *πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes)*. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η εκτέλεση ΗΚΓ.

Η γκαλανταμίνη, σαν χολινομιμητικό, είναι πιθανό να προκαλέσει υπερβολική μυϊκή χάλαση σουκινυλοχολινικού τύπου κατά τη διάρκεια αναισθησίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ψευδοχολινεστεράσης.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Πολλαπλές μεταβολικές οδοί και νεφρική απέκκριση εμπλέκονται στην αποβολή της γκαλανταμίνης. Η πιθανότητα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρή. Παρόλα αυτά, η εμφάνιση σημαντικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να είναι κλινικά σημαντική σε εξατομικευμένες περιπτώσεις.

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

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γκαλανταμίνης

Τυπικές μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα επέδειξαν αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα της γκαλανταμίνης περίπου 40% κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με παροξετίνη (ισχυρός αναστολέας CYP2D6) και περίπου 30% και 12% κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με κετοконаζόλη και ερυθρομυκίνη (αμφότεροι αναστολείς CYP3A4). Συνεπώς, κατά τη διάρκεια έναρξης της θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, παροξετίνη ή φλουοξετίνη) ή του CYP3 A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ριτοναβίρη), οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως ναυτία και έμετο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, βάσει της ανοχής, μπορεί να αποφασισθεί ελάττωση της δόσης συντήρησης της γκαλανταμίνης (δείτε ενότητα 4.2).

Η μεμαντίνη, ένας ανταγωνιστής υποδοχέα N-μεθυλο- D -ασπαρτικού οξέος (NMDA), σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως για 2 ημέρες ακολουθούμενη από 10 mg δις ημερησίως για 12 ημέρες δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης (ως καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης γκαλανταμίνης 16 mg άπαξ ημερησίως) σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας.

Επίδραση της -γκαλανταμίνης στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Οι θεραπευτικές δόσεις της γκαλανταμίνης 24 mg/ημέρα δεν επηρέασαν την κινητική της διγοξίνης παρόλο που μπορεί να παρουσιαστούν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (δείτε, επίσης, φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις).

Οι θεραπευτικές δόσεις της γκαλανταμίνης 24 mg/ημέρα δεν είχαν καμία επίδραση στην κινητική και το χρόνο προθρομβίνης της βαρφαρίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την γκαλανταμίνη σε υπό έκθεση κυήσεις. Μελέτες σε ζώα έχουν επιδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (δείτε ενότητα 5.3). Προσοχή απαιτείται όταν πρόκειται να γίνει χορήγηση σε έγκυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η γκαλανταμίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Συνεπώς, γυναίκες που λαμβάνουν γκαλανταμίνη δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Η επίδραση της γκαλανταμίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η γκαλανταμίνη εμφανίζει ελάχιστη ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν ζάλη και υπνηλία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας απεικονίζει τα δεδομένα που ελήφθησαν για τη γκαλανταμίνη από οκτώ διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (N=6502), πέντε ανοικτές κλινικές μελέτες (N = 1.454) και από αυθόρμητες αναφορές μετά τη κυκλοφορία της. Οι πιο συχνά αναφερθείσες φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (21%) και έμετος (11%). Εμφανίστηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης, στις περισσότερες περιπτώσεις διήρκεσαν λιγότερο από μια εβδομάδα και η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισαν ένα μόνο επεισόδιο. Η χορήγηση αντιεμετικών και η εξασφάλιση επαρκούς πρόσληψης υγρών μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σε αυτές τις περιπτώσεις.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, το προφίλ ασφαλείας της άπαξ ημερησίως θεραπείας με καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης γκαλανταμίνης ήταν παρόμοιο ως προς τη συχνότητα και τη φύση με εκείνο που παρατηρήθηκε με τα δισκία γκαλανταμίνης.

Εκτίμηση συχνότητας: πολύ συχνά ($\geq 1/10$), συχνά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνά ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια Συχνότητα			
	Πολύ συχνά	Συχνά	Όχι συχνά	Σπάνια
Διαταραχές ανοσοποιητικού			Υπερευαισθησία	

συστήματος				
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Παραισθήσεις, Κατάθλιψη	Οπτικές παραισθήσεις, Ακουστικές παραισθήσεις	
Διαταραχές νευρικού συστήματος		Συγκοπή, Ζαλάδα, Τρόμος, Πονοκέφαλος, Υπνηλία, Λήθαργος	Παραίσθησία, Δυσγευσία, Υπερυπνηλία Επιληπτικές κρίσεις*	
Οφθαλμικές διαταραχές			Θολή όραση	
Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου			Εμβοή	
Καρδιακές διαταραχές		Βραδυκαρδία	Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού, Κολπική βραδυκαρδία, Αίσθημα παλμών	Πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	Υπόταση, Έξαψη	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Έμετος, Ναυτία	Κοιλιακό άλγος, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Διάρροια, Δυσπεψία, Στομαχική ενόχληση,	Αναγούλα	
Ηπατοχολικές διαταραχές				Ηπατίτιδα
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού			Υπεριδρωσία	Σύνδρομο Stevens-Johnson, Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση,

				Πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές μυοσκελετικού και συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί	Μυϊκή αδυναμία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, Εξασθένιση, Αδιαθεσία		
Διερευνήσεις		Μείωση βάρους	Αύξηση ηπατικών ενζύμων	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και διαδικαστικές επιπλοκές		Πτώση, Τραύμα		

* Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την κατηγορία επιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων κατά της άνοιας, με αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης οι οποίες περιλαμβάνουν σπασμούς/επιληπτικές κρίσεις (βλέπε ενότητα 4.4)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα σημεία και τα συμπτώματα σημαντικής υπερδοσολογίας με γκαλανταμίνη αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνα της υπερδοσολογίας άλλων χολινομιμητικών. Αυτές οι επιδράσεις, γενικά, εμπλέκουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και τις νευρομυϊκές συνάψεις. Εκτός από τη μυϊκή αδυναμία ή τις δεσμιδώσεις, ενδέχεται να εκδηλωθούν ορισμένες ή όλες οι ενδείξεις μιας χολινεργικής κρίσης: σοβαρή ναυτία, έμετος, γαστρεντερικοί σπασμοί, σιελόρροια, δακρύρροια, ούρηση, αφόδευση, εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπόταση, κατάρρευση και σπασμοί. Αυξημένη μυϊκή αδυναμία μαζί με τραχειακές υπερεκκρίσεις και βρογχόσπασμο μπορεί να οδηγήσουν σε ζωτικής σημασίας καταστολή της λειτουργίας της αναπνευστικής οδού.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για *πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de pointes)*, επιμήκυνση του διαστήματος QT, βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία και

σύντομη απώλεια των αισθήσεων σε συσχέτισμό με ακούσιες υπερδοσολογίες γκαλανταμίνης. Σε μια περίπτωση στην οποία η δόση ήταν γνωστή, οκτώ δισκία γκαλανταμίνης 4 mg (32 mg συνολικά) ελήφθησαν σε διάστημα μιας ημέρας.

Δύο επιπλέον περιπτώσεις αθέλητης λήψης 32 mg (ναυτία, έμετος και ξηροστομία - ναυτία, έμετος και υποστερνικός πόνος στο στήθος) και μια 40 mg (έμετος) είχαν ως αποτέλεσμα μικρής διάρκειας νοσηλεία σε νοσοκομείο για παρατήρηση με πλήρη ανάρρωση. Ένας ασθενής, στον οποίο είχαν συνταγογραφηθεί 24 mg/ημέρα και είχε ιστορικό παραισθήσεων κατά τα δύο τελευταία χρόνια, έλαβε κατά λάθος 24 mg δις ημερησίως για 34 ημέρες και εμφάνισε παραισθήσεις για τις οποίες απαιτήθηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο. Ένας άλλος ασθενής, στον οποίο είχαν συνταγογραφηθεί 16 mg/ημέρα από του στόματος διαλύματος έλαβε ακούσια 160 mg (40 ml) και εμφάνισε εφίδρωση, έμετο, βραδυκαρδία και σχεδόν συγκοπή μια ώρα μετά για την οποία απαιτήθηκε θεραπεία στο νοσοκομείο. Τα συμπτώματα του ασθενή επιλύθηκαν εντός 24 ωρών.

Θεραπεία

Όπως σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να χρησιμοποιηθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Σε σοβαρές καταστάσεις, αντιχολινεργικά, όπως ατροπίνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν γενικό αντίδοτο των χολινομιμητικών. Συνιστάται αρχική δόση 0,5 ως 1,0 mg ενδοφλεβίως, με επακόλουθες δόσεις που θα βασίζονται στην κλινική ανταπόκριση.

Επειδή οι στρατηγικές 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: Νευρικό σύστημα, ψυχοαναληπτικά, φάρμακα κατά της άνοιας, αναστολείς της χολινεστεράσης, κωδικός ATC: N06DA04

Μηχανισμός δράσης

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

Κλινικές μελέτες

Η γκαλανταμίνη αναπτύχθηκε αρχικά με τη μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης για χορήγηση δύο φορές ημερησίως. Οι αποτελεσματικές δόσεις γκαλανταμίνης σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διάρκειας 5 έως 6 μηνών ήταν 16, 24 και 32 mg ημερησίως. Από αυτές τις δόσεις, τα 16 και 24 mg ημερησίως κρίθηκε ότι έχουν την καλύτερη αναλογία οφέλους/κινδύνου και αποτελούν τις συνιστώμενες δόσεις συντήρησης.

Η αποτελεσματικότητα της γκαλανταμίνης έχει επιδειχθεί με χρήση μετρήσεων αποτελέσματος που εκτιμούν τα τρία μείζονα συμπλέγματα συμπτωμάτων της νόσου και μια γενική κλίμακα: ADAS-Cog/11 (μέτρηση γνωστικής λειτουργίας βασισμένη στη λειτουργικότητα), DAD και ADCS-ADL-Inventory (μετρήσεις των βασικών και οργανικών Δραστηριοτήτων της Καθημερινής Ζωής), Νευροψυχιατρική Καταγραφή (κλίμακα που μετρά τις διαταραχές της συμπεριφοράς) και CIBIC-plus (γενική αξιολόγηση από ανεξάρτητο γιατρό βασισμένη σε κλινική συνέντευξη με τον ασθενή και το άτομο που τον επιβλέπει).

Σύνθετη Ανάλυση Ανταπόκρισης Βασισμένη σε Τουλάχιστον 4 Σημεία Βελτίωσης στην ADAS-Cog/11 Σε Σύγκριση με την Τιμή Έναρξης και CIBIC-plus Αμετάβλητη + Βελτιωμένη (1-4), καθώς και DAD/ADL Αμετάβλητη + Βελτιωμένη. Δείτε ακόλουθο πίνακα.

Θεραπεία	Τουλάχιστον 4 σημεία βελτίωσης από την τιμή έναρξης στην ADAS-Cog/11 και CIBIC-plus Αμετάβλητη + Βελτιωμένη							
	Αλλαγή στην DAD ≥ 0 GAL-USA-1 και GAL-INT-1 (Μήνας 6)				Αλλαγή στην ADCS/ADL-Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Μήνας 5)			
	n	n (%) ανταπόκρισης	Σύγκριση με εικονικό φάρμακο		n	n (%) ανταπόκρισης	Σύγκριση με εικονικό φάρμακο	
			Διαφορά (95% CI)	Τιμή p^{\dagger}			Διαφορά (95% CI)	Τιμή p^{\dagger}
Κλασσική ΙΤΤ[#]								
Εικονικό φάρμακο	422	21 (5.0)	–	–	273	18 (6.6)	–	–
Γκαλανταμίνη 16 mg/ημέρα	–	–	–	–	266	39 (14.7)	8.1 (3, 13)	0.003
Γκαλανταμίνη 24 mg/ημέρα	424	60 (14.2)	9.2 (5, 13)	<0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3, 14)	0.002
Παραδοσιακή LOCF*								
Εικονικό φάρμακο	412	23 (5.6)	–	–	261	17 (6.5)	–	–
Γκαλανταμίνη 16 mg/ημέρα	–	–	–	–	253	36 (14.2)	7.7 (2, 13)	0.005
Γκαλανταμίνη 24 mg/ημέρα	399	58 (14.5)	8.9 (5, 13)	<0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4, 15)	0.001
[#] ΙΤΤ: Πρόθεση Για Θεραπεία [†] Δοκιμή CMH διαφοράς από εικονικό φάρμακο. * LOCF: Τελευταία Καταγραφή που Μεταφέρθηκε								

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης γκαλανταμίνης μελετήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, GAL-INT-10, χρησιμοποιώντας κλιμάκωση της δόσης σε 4 εβδομάδες, ελαστικό δοσολογικό σχήμα των 16 ή 24 mg /ημέρα για θεραπεία διάρκειας 6 μηνών. Τα δισκία γκαλανταμίνης άμεσης αποδέσμευσης (Gal-IR) προστέθηκαν ως θετικός βραχίονας ελέγχου. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τις κλίμακες ADAS-Cog/11 και CIBIC-plus ως δεύτερα κύρια κριτήρια αποτελεσματικότητας και τις κλίμακες ADCS-ADL και NPI ως δευτερεύοντα τελικά σημεία. Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης γκαλανταμίνης (Gal-PR) επέδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην κλίμακα ADAS- Cog/11 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά στην κλίμακα CIBIC-plus σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα στην κλίμακα ADCS-ADL ήταν στατιστικώς σημαντικά βελτιωμένα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 26.

Σύνθετη Ανάλυση Ανταπόκρισης την Εβδομάδα 26 Βασισμένη Σε Τουλάχιστον 4 Σημεία Βελτίωσης από την Τιμή Έναρξης στην ADAS-Cog/11, Συνολική Βαθμολογία ADL Αμετάβλητη + Βελτιωμένη (≥ 0) και Καμία Επιδείνωση στην CIBIC-plus (1-4). Δείτε ακόλουθο Πίνακα

GAL-INT-10	Εικονικό φάρμακο	Gal-IR [†]	Gal-PR*	Τιμή p (Gal-PR* vs. Εικονικό φάρμακο))
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Συνδυασμένη Ανταπόκριση: n (%)	20 (8.2)	43 (19.1)	38 (16.0)	0.008
[†] Δισκία άμεσης αποδέσμευσης * Καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης				

Αγγειακή άνοια ή νόσος Alzheimer και ταυτόχρονη εγκεφαλική αγγειακή νόσος

Τα αποτελέσματα μιας διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής διάρκειας 26 εβδομάδων, στην οποία συμπεριλήφθησαν ασθενείς με αγγειακή άνοια και ασθενείς με νόσο Alzheimer και ταυτόχρονη εγκεφαλική αγγειακή νόσο («μικτή άνοια») υποδεικνύουν ότι η συμπτωματική δράση της γκαλανταμίνης διατηρείται σε ασθενείς με νόσο Alzheimer και ταυτόχρονη εγκεφαλική αγγειακή νόσο (δείτε ενότητα 4.4). Σε post-hoc ανάλυση υποομάδας, καμία στατιστικά σημαντική επίδραση δεν παρατηρήθηκε στην υποομάδα των ασθενών με μόνο αγγειακή άνοια.

Σε μια δεύτερη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς με πιθανή αγγειακή άνοια δεν επιδείχθηκε κανένα κλινικό όφελος με θεραπεία γκαλανταμίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η γκαλανταμίνη είναι μια αλκαλινική ένωση με μία σταθερά ιονισμού (pKa 8.2). Είναι ελαφρώς λιπόφιλη και έχει συντελεστή κατανομής (Log P) μεταξύ η-οκτανόλης/ρυθμιστικού διαλύματος (pH 12) της τάξης του 1.09. Η διαλυτότητα στο νερό (pH 6) είναι 31 mg/ml. Η γκαλανταμίνη έχει τρία χειρόμορφα κέντρα. Η S, R, S-μορφή είναι αυτή που εμφανίζεται στη φύση. Η γκαλανταμίνη μεταβολίζεται μερικώς από διάφορα κυτοχρώματα, κυρίως από τα CYP2D6 και CYP3 A4.

Ορισμένοι από τους μεταβολίτες που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της αποικοδόμησης της γκαλανταμίνης έχουν επιδειχθεί ότι είναι δραστικοί *in vitro* αλλά χωρίς καμία σημασία *in vivo*.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της γκαλανταμίνης είναι υψηλή, 88,5+5,4%. Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης γκαλανταμίνης είναι βιοϊσοδύναμα με τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης που χορηγούνται δις ημερησίως αναφορικά με την AUC_{24h} και τη C_{min}. Η τιμή C_{max} επιτυγχάνεται 4,4 ώρες μετά και είναι περίπου 24% μικρότερη από αυτή των δισκίων. Η τροφή δεν έχει σημαντική επίδραση στην AUC των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η C_{max} αυξήθηκε κατά περίπου 12% και η T_{max} αυξήθηκε κατά περίπου 30 λεπτά όταν το καψάκιο χορηγήθηκε μετά από τροφή. Ωστόσο, αυτές οι αλλαγές είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντικές.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής είναι 175 L. Η πρόσδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι χαμηλή, 18%.

Βιομετασχηματισμός

Έως 75% της χορηγούμενης δόσης γκαλανταμίνης απεκκρίνεται μέσω μεταβολισμού. Μελέτες *in vitro* επέδειξαν ότι το CYP2D6 συμμετέχει στο σχηματισμό της O- απομεθυλογκαλανταμίνης και το CYP3A4 συμμετέχει στο σχηματισμό της N-οξειδο- γκαλανταμίνης. Τα επίπεδα απέκκρισης της ολικής ραδιενέργειας στα ούρα και τα κόπρανα δεν υπήρξαν διαφορετικά μεταξύ των ατόμων με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό του CYP2D6. Στο πλάσμα ατόμων με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό, η αμετάβλητη γκαλανταμίνη και το γλυκουρονίδιο της ήταν υπεύθυνα για το πλείστον της ραδιενεργού δραστηριότητας του δείγματος. Κανένας από τους ενεργούς μεταβολίτες της γκαλανταμίνης (νοργκαλανταμίνη, O- απομεθυλογκαλανταμίνη και O- απομεθυλο - νοργκαλανταμίνη) δεν μπορούσε να ανιχνευθεί στην ασύζευκτη μορφή του σε πλάσμα από άτομα με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό μετά από μονή δόση. Η νοργκαλανταμίνη ήταν ανιχνεύσιμη στο πλάσμα ασθενών μετά από πολλαπλή δοσολογία αλλά δεν εκπροσωπούσε περισσότερο από 10% των επιπέδων γκαλανταμίνης. Μελέτες *in vitro* επέδειξαν ότι το δυναμικό αναστολής της γκαλανταμίνης αναφορικά με τις μείζονες μορφές του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 είναι πολύ χαμηλό.

Αποβολή

Η συγκέντρωση της γκαλανταμίνης στο πλάσμα ελαττώνεται διεκθετικά, με τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 8-10 ώρες σε υγιή άτομα. Η τυπική από του στόματος κάθαρση στον πληθυσμό-στόχο είναι περίπου 200ml/min με διατομικές διακυμάνσεις 30% όπως προκύπτει από την ανάλυση του πληθυσμού που ελάμβανε δισκία άμεσης αποδέσμευσης. Επτά ημέρες μετά από τη χορήγηση μονής από του στόματος δόσης 4mg ³H-γκαλανταμίνης, ποσοστό 90- 97% της ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και 2,2-6,3% στα κόπρανα. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση και από του στόματος χορήγηση, ποσοστό 18-22% της δόσης απεκκρίθηκε σαν αμετάβλητη γκαλανταμίνη στα ούρα σε 24 ώρες, με νεφρική κάθαρση 68,4 + 22,0 ml/min, η οποία εκπροσωπεί το 20-25% της συνολικής κάθαρσης πλάσματος.

Γραμμικότητα της δόσης

Η φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης γκαλανταμίνης είναι ανάλογη της δόσης εντός του υπό μελέτη εύρους των 8 mg έως 24 mg άπαξ ημερησίως σε ομάδες ηλικιωμένων και νεαρών ασθενών.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς με νόσο Alzheimer

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της γκαλανταμίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με νόσο Alzheimer είναι 30% έως 40% υψηλότερες από ότι σε νέα υγιή άτομα κυρίως εξαιτίας της προχωρημένης ηλικίας και της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση στις γυναίκες είναι 20% χαμηλότερη σε σύγκριση με τους άνδρες. Η κάθαρση της γκαλανταμίνης σε άτομα με περιορισμένο μεταβολισμό του CYP2D6 είναι περίπου 25% χαμηλότερη από ότι σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό, αλλά δεν παρατηρήθηκε διαφασικότητα στον πληθυσμό. Συνεπώς, η μεταβολική κατάσταση του ασθενή δε θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία στο γενικό πληθυσμό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η απέκκριση της γκαλανταμίνης ελαττώνεται με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης όπως παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Σε σύγκριση με ασθενείς με Alzheimer, οι μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα δεν εμφανίζουν αύξηση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 9 ml/min. Συνεπώς, δεν αναμένεται αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης (δείτε ενότητα 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6) υπήρξε συγκρίσιμη με εκείνη σε υγιή άτομα. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child- Pugh 7 έως 9), η AUC και ο χρόνος ημιζωής της

γκαλανταμίνης ήταν αυξημένα κατά περίπου 30% (δείτε ενότητα 4.2).

Συσχετισμός φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής

Καμία εμφανής συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των μέσων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και των παραμέτρων αποτελεσματικότητας (π.χ. Μεταβολή στην ADAS-Cog11 και CIBIC-plus στο μήνα 6) στις μεγάλες δοκιμές Φάσης III με δοσολογικό σχήμα 12 και 16mg δις ημερησίως.

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

Η εμφάνιση ναυτίας φάνηκε να συσχετίζεται με υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (δείτε ενότητα 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γενοτοξικότητας και δυνητικής καρκινογένεσης.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας επέδειξαν μια μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη των αρουραίων και κουνελιών, σε δόσεις που βρίσκονται κάτω από το κατώτατο όριο τοξικότητας στα έγκυα θηλυκά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Cellulose microcrystalline

Hypromellose

Ethylcellulose

Magnesium stearate

Περίβλημα καψακίου

8 mg:

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

16 mg:

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

24 mg:

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Indigo carmine (E132)

Erythrosin (E127)

Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά περιέκτη

Διαφανές PVC-PE-PVDC aluminum blister

Μεγέθη συσκευασίας:

1, 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 300 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στην αγορά.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ ΑΕΒΕ
Λ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 144, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ
Τηλ: 210- 6664805-806
Fax: 210-6664804
E-Mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8mg/cap: 34759/15/30-11-2018
16mg/cap: 34760/15/30-11-2018
24mg/cap: 34761/15/30-11-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1^η έγκριση: 20-12-2012
Ανανέωση: 30-11-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ