

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Galsya SR 8 mg
Galsya SR 16 mg
Galsya SR 24 mg
tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Galsya SR 8 mg: Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg galantamínu (ako bromid).
Galsya SR 16 mg: Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 16 mg galantamínu (ako bromid).
Galsya SR 24 mg: Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 24 mg galantamínu (ako bromid).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

Galsya SR 8 mg: Biele kapsuly veľkosti 2 (dĺžka kapsuly: 17,6 - 18,4 mm) s potlačou G8 na viečku kapsuly. Kapsula obsahuje jedno biele oválne jadro tablety s predĺženým uvoľňovaním.
Galsya SR 16 mg: Ružové kapsuly veľkosti 1 (dĺžka kapsuly: 19,0 - 19,8 mm) s potlačou G16 na viečku kapsuly. Kapsula obsahuje dve biele oválne jadrá tablet s predĺženým uvoľňovaním.
Galsya SR 24 mg: Oranžovo-ružové kapsuly veľkosti 0EL (dĺžka kapsuly: 23,8 - 24,6 mm) s potlačou G24 na viečku kapsuly. Kapsula obsahuje tri biele oválne jadrá tablet s predĺženým uvoľňovaním.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Galsya SR je určená na symptomatickú liečbu miernej a stredne ťažkej demencie Alzheimerovho typu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí/starší pacienti

Pred začiatkom liečby

Diagnóza predpokladanej demencie Alzheimerovho typu má byť adekvátne potvrdená podľa platných klinických odporúčaní (pozri časť 4.4).

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková dávka je 8 mg/deň počas štyroch týždňov.

Udržiavacia dávka

- Tolerancia a dávkovanie galantamínu majú byť pravidelne prehodnotené najlepšie každé tri mesiace po začiatku liečby. Následne má byť podľa platných klinických odporúčaní pravidelne prehodnotený klinický prínos galantamínu a tolerancia liečby pacientom. Udržiavacia liečba môže pokračovať dovtedy, kým pre pacienta znamená liečebný prínos a pacient liečbu galantamínom toleruje. Ak nie sú preukázateľné známky zlepšenia, alebo ak pacient liečbu netoleruje, je potrebné zvážiť ukončenie liečby.
- Začiatková udržiavacia dávka je 16 mg/deň a pacienti sa majú udržiavať na dávke 16 mg/deň najmenej 4 týždne.
- Zvýšenie na maximálnu odporúčanú udržiavaciu dávku 24 mg/deň sa má zvážiť na základe vyhodnotenia klinického prínosu a tolerancie.
- U jednotlivých pacientov, u ktorých sa nezaznamenala zlepšená klinická odpoveď, alebo u pacientov, ktorí netolerujú dávku 24 mg/deň, sa má zvážiť zníženie dávky na 16 mg/deň.

Prerušenie liečby

Po náhlom prerušení liečby sa nevyskytuje žiadny "rebound fenomén" (napr. pri príprave na operáciu).

Zmena na Galsyu SR kapsuly s predĺženým uvoľňovaním z galantamínu v tabletovej liekovej forme alebo perorálneho roztoku.

Odporúča sa, aby sa pacientom podávala rovnaká denná dávka galantamínu. Pacienti, u ktorých sa robí zmena na denný režim s jedinou dávkou, by mali užiť poslednú dávku galantamínu v tabletovej liekovej forme alebo vo forme perorálneho roztoku večer a začať užívať jedinou dennú dávku Galsye SR kapsúl s predĺženým uvoľňovaním nasledujúce ráno.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie galantamínu (pozri časť 5.2).

U pacientov s klírensom kreatinínu vyšším ako 9 ml/min sa nevyžaduje úprava dávky. U pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 9 ml/min je užívanie galantamínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene môže dôjsť ku zvýšeniu plazmatickej koncentrácie galantamínu (pozri časť 5.2). Na základe farmakokinetických údajov sa odporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 - 9) začať dávkovanie s 8 mg kapsulou s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát každý druhý deň, najlepšie ráno, počas jedného týždňa. Potom sa má pokračovať s 8 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov. U týchto pacientov nemá denná dávka prekročiť 16 mg. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre vyššie ako 9) je užívanie galantamínu kontraindikované (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nevyžaduje.

Súbežne podávaná liečba

U pacientov, ktorí sú liečení silnými CYP2D6 alebo CYP3A4 inhibítormi sa má zvážiť zníženie dávok (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne relevantné údaje o použití galantamínu v pediatickej populácii.

Spôsob podávania

Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním Galsya SR sa majú užívať jedenkrát denne ráno, najlepšie s jedlom. Kapsuly sa majú prehltnúť celé s určitým množstvom tekutiny. Kapsuly sa nesmú žuvať alebo drviť. Pre pacientov s ťažkosťami s prehĺtaním: Kapsuly sa môžu otvoriť a jadro(á) tablety(iet) prehltnúť vcelku s určitým množstvom tekutiny. Obsah kapsuly (jadrá tablet) sa nesmie žuvať ani drviť.

Počas liečby zabezpečte dostatočný príjem tekutín (pozri časť 4.8).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Keďže nie sú dostupné žiadne údaje o užívaní galantamínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre vyššie ako 9) a u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 9 ml/min je galantamín kontraindikovaný. Galantamín je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú súčasne závažnú poruchu funkcie obličiek aj pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Typy demencie

Galsya SR je indikovaná pre pacientov s mierne alebo stredne ťažkou demenciou Alzheimerovho typu. Prínos galantamínu sa nepreukázal u pacientov s inými typmi demencie alebo inými typmi poruchy pamäti. V dvoch, dva roky trvajúcich, klinických štúdiách na jednotlivcoch s tzv. miernou kognitívnou poruchou (miernejšie typy poruchy pamäti, ktoré nespĺňajú kritériá demencie Alzheimerovho typu) liečba galantamínom nepreukázala žiadny prínos k spomaleniu oslabovania kognitívnych schopností alebo k redukcii prechodu do demencie. Miera úmrtnosti v skupine používajúcej galantamín bola výrazne vyššia ako v placebovej skupine, 14/1026 (1,4 %) u pacientov s galantamínom a 3/1022 (0,3 %) u pacientov s placebom. Dôvodom úmrtí boli rôzne príčiny. Približne polovica úmrtí bola v dôsledku rôznych vaskulárnych príčin (infarkt myokardu, mozgová porážka a náhla smrť). Relevantnosť týchto zistení s liečbou pacientov s Alzheimerovou demenciou nie je známa.

V dlhodobej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii s 2 045 pacientmi s miernou až stredne ťažkou formou Alzheimerovej demencie nebola pozorovaná zvýšená mortalita v skupine užívajúcej galantamín. Miera mortality bola v skupine užívajúcej placebo signifikantne vyššia ako v skupine užívajúcej galantamín. V skupine užívajúcej placebo bolo zaznamenaných 56/1 021 (5,5 %) úmrtí a v skupine užívajúcej galantamín 33/1 024 (3,2 %) (pomer rizika a 95 % intervaly spoľahlivosti 0,58 [0,37 – 0,89]; p = 0,011).

Alzheimerova choroba má byť diagnostikovaná skúseným lekárom podľa platných odporúčaní. Liečba galantamínom má prebiehať pod dohľadom lekára a má sa začať len ak je prítomná ošetrojúca osoba, ktorá bude prijímanie lieku pacientom pravidelne sledovať.

Závažné kožné reakcie

U pacientov užívajúcich Galsyu SR boli hlásené závažné kožné reakcie (Stevensonov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza) (pozri časť 4.8). Odporúča sa informovať pacientov užívajúcich Galsyu SR o prejavoch závažných kožných reakcií a prerušiť liečbu pri prvom výskyte kožnej vyrážky.

Monitorovanie hmotnosti

U pacientov s Alzheimerovou chorobou dochádza k zníženiu hmotnosti. Liečba inhibítormi cholinesterázy vrátane galantamínu, je u týchto pacientov spojená s poklesom hmotnosti. Počas liečby sa má monitorovať pacientova hmotnosť.

Stavy, ktoré si vyžadujú opatrnosť

Podobne ako pri iných cholinomimetikách, sa má galantamín podávať opatrne pri nasledujúcich stavoch:

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Pre svoju farmakologickú aktivitu môžu mať cholinomimetiká vagotonický účinok na frekvenciu srdca vrátane bradykardie a všetkých typov blokády atrioventrikulárneho uzla (pozri časť 4.8). Potenciál pre tento účinok môže byť zvlášť dôležitý u pacientov so syndrómom chorého sínusu alebo u pacientov s inými supraventrikulárnymi poruchami vodivosti alebo u tých, ktorí zároveň užívajú lieky významne spomaľujúce frekvenciu srdca, ako sú digoxín a beta blokátory alebo u pacientov s nekorigovanými poruchami elektrolytovej rovnováhy (napr. hyperkalémia, hypokalémia).

Je potrebné venovať zvláštnu pozornosť pri podávaní galantamínu pacientom s kardiovaskulárnymi chorobami, napr. vo včasnom poinfarktovom období, novom nástupe átriálnej fibrilácie, AV blokáde II. alebo vyššieho stupňa, nestabilizovanej angíne pectoris alebo kongestívnom zlyhaní srdca, zvlášť v skupine s NYHA III-IV.

Boli hlásené prípady predĺženia QTc intervalu u pacientov užívajúcich terapeutické dávky galantamínu a prípady *torsade de pointes* v súvislosti s predávkovaním (pozri časť 4.9). Galantamín sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s predĺžením QTc intervalu, u pacientov liečených liekmi, ktoré ovplyvňujú QTc interval, alebo u pacientov s relevantným už existujúcim srdcovým ochorením alebo poruchami elektrolytov.

Z analýzy dát z placebom kontrolovaných štúdií na pacientoch s Alzheimerovou demenciou liečených galantamínom vyplynul zvýšený výskyt niektorých kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pacienti so zvýšeným rizikom tvorby peptických vredov, napr. pacienti s vredovou chorobou v anamnéze alebo pacienti s predispozíciou na takéto ochorenie, vrátane tých, ktorí súbežne užívajú nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs), musia byť sledovaní kvôli symptómom. Užívanie galantamínu sa neodporúča u pacientov s gastrointestinálnou obštrukciou alebo po zotavovaní sa po operácii gastrointestinálneho systému.

Poruchy nervového systému

Užívanie galantamínu môže spôsobiť epileptické záchvaty (pozri časť 4.8). Záchvaty môžu byť aj manifestáciou Alzheimerovej choroby. Zvýšenie cholinergného tonusu môže zhoršiť príznaky extrapyramídových porúch (pozri časť 4.8).

V súhrnnej analýze placebom kontrolovaných štúdií u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených galantamínom sa zriedkavo pozorovali cerebrovaskulárne príhody (pozri časť 4.8). Toto je potrebné zvážiť pri podávaní galantamínu pacientom s cerebrovaskulárnymi ochoreniami.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U pacientov s ťažkou astmou alebo obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze alebo aktívnymi pľúcnymi infekciami (napr. pneumónia) v anamnéze sa majú cholinomimetiká predpisovať s opatrnosťou.

Poruchy obličiek a močových ciest

Užívanie galantamínu sa neodporúča u pacientov s obštrukciou močového vývodu alebo pacientom zotavujúcim sa po operácii močového mechúra.

Chirurgické a liečebné postupy

Galantamín ako cholinomimetikum môže prehĺbiť svalovú relaxáciu succinylcholinového typu v priebehu anestézie, hlavne v prípadoch deficitu pseudocholinesterázy.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule s predĺženým uvoľňovaním, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Pre svoj mechanizmus účinku sa galantamín nemá podávať súbežne s inými cholinomimetikami (ako je ambenónium, donepezil, neostigmín, pyridostigmín, rivastigmín alebo systémovo podávaný pilokarpín). Galantamín má potenciál pôsobiť antagonisticky na anticholinergnú liečbu. Ak sa anticholinergná liečba, napríklad liečba atropínom, náhle ukončí, existuje potenciálne riziko, že účinky galantamínu môžu byť výraznejšie. Tak ako pri iných cholinomimetikách, je možná farmakodynamická interakcia s liekmi, ktoré významne znižujú frekvenciu srdca napr. digoxín, betablokátory, niektoré blokátory vápnikového kanála a amiodarón. Opatrnosť je potrebná pri liekoch, ktoré môžu vyvolať *torsade de pointes*. V týchto prípadoch sa má zväžiť potreba EKG.

Galantamín ako cholinomimetikum môže počas anestézie zvýšiť svalovú relaxáciu succinylcholínového typu, hlavne v prípadoch deficitu pseudocholínesterázy.

Farmakokinetické interakcie

Eliminácia galantamínu prebieha početnými metabolickými cestami a renálnou exkréciou. Pravdepodobnosť výskytu klinicky významných interakcií je nízka. Avšak výskyt závažných interakcií môže byť v individuálnych prípadoch klinicky významný.

Súbežné podávanie s jedlom spomaľuje absorpciu galantamínu, ale na rozsah absorpcie nemá vplyv. Galsyu SR sa odporúča užívať spolu s jedlom, aby sa minimalizovali cholinergné nežiaduce účinky.

Iné liečivá ovplyvňujúce metabolizmus galantamínu

Štúdie vzájomných interakcií liekov ukázali zvýšenie biologickej dostupnosti galantamínu o 40 % pri súbežnom podávaní paroxetínu (silný CYP2D6 inhibítor) a pri súbežnom podávaní ketokonazolu zvýšenie o 30 % a erytromycínu zvýšenie o 12 % (oba sú CYP3A4 inhibítory). Preto môžu pacienti liečení silnými inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidínom, paroxetínom alebo fluoxetínom) alebo CYP3A4 (napr. ketokonazolom alebo ritonavírom), najmä na začiatku liečby, zaznamenať zvýšený výskyt nežiaducich cholinergných účinkov, najmä nauzeu a vracanie. Za týchto okolností sa má na základe tolerancie galantamínu zväžiť zníženie udržiavacej dávky galantamínu (pozri časť 4.2.).

Memantín, antagonist N-metyl-D-aspartát (NMDA)-receptorov, pri dávkovaní 10 mg jedenkrát denne počas 2 dní a následne 10 mg dvakrát denne počas 12 dní, nemal žiadny účinok na farmakokinetiku galantamínu (vo forme tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v dávke 16 mg jedenkrát denne) v rovnovážnom stave.

Účinok galantamínu na metabolizmus iných liekov

Terapeutické dávky galantamínu 24 mg/deň nemali účinok na kinetiku digoxínu, aj keď farmakodynamické interakcie sa môžu objaviť (pozri tiež farmakodynamické interakcie).

Terapeutické dávky galantamínu 24 mg/deň nemali účinok na kinetiku a protrombínový čas warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné klinické údaje o expozícii galantamínu v období gravidity. Štúdie na zvieratách preukazujú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Predpisovanie gravidným ženám sa má starostlivo zväžiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa galantamín vylučuje do ľudského mlieka a neboli vykonané žiadne štúdie s dojčiacimi ženami. Preto ženy užívajúce galantamín nemajú dojčiť.

Fertilita

Účinok galantamínu na fertilitu u človeka nebol hodnotený.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Galantamín má zanedbateľný alebo malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Príznaky zahŕňajú závraty a ospalivosť, najmä počas prvých týždňov od začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka nižšie zobrazuje údaje získané pri používaní galantamínu v ôsmich placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (N = 6 502), piatich otvorených klinických štúdiách (N = 1 454) a z postmarketingových spontánnych hlásení. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nauzea (21 %) a vracanie (11 %). Objavili sa najmä v období titrácie, vo väčšine prípadov trvali menej ako týždeň a väčšina pacientov mala jednu príhodu. V týchto prípadoch môže byť vhodné predpísať antiemetiká a zabezpečiť dostatočný prísun tekutín.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií, mal bezpečnostný profil liečby galantamínom podávaným raz denne vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním, podobnú frekvenciu a charakter ako pri tabletoch.

Odhadovaná frekvencia:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- Neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií na liek			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	dehydratácia	
Psychické poruchy		halucinácie, depresia	zrakové halucinácie, sluchové halucinácie	

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií na liek			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy nervového systému		synkopa, závraty, tremor, bolesť hlavy, somnolencia, otupenosť	parestézia, dysgeuzia, hypersomnia, epileptické záchvaty*, extrapyramídové poruchy	
Poruchy oka			rozmazané videnie	
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia	supraventrikulárne extrasystoly, atrioventrikulárny blok prvého stupňa, sínusová bradykardia, palpitácie	úplný atrioventrikulárny blok
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, návaly horúčavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie, nevoľnosť	abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, hnačka, porucha trávenia, abdominálny dyskomfort	napínanie na vracanie	
Poruchy pečene a žlčových ciest				hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva			hyperhidróza	Stevensonov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče	svalová slabosť	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, asténia, celkový pocit slabosti		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie telesnej hmotnosti	zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov	

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií na liek			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád, lacerácia		

*s triedou súvisiace účinky hlásené pri inhibítoroch acetylcholinesterázy, liečivách proti demencii, zahŕňali kŕče/ epileptické záchvaty (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predpokladá sa, že prejavy a príznaky významného predávkovania galantamínom sú podobné ako príznaky pri predávkovaní inými cholinomimetikami. Tieto účinky sa všeobecne týkajú centrálného nervového systému, parasympatického nervového systému a neuromuskulárneho spojenia. Okrem svalovej slabosti alebo fascikulácie sa môžu objaviť niektoré alebo všetky príznaky cholinergnej krízy: závažná nauzea, vracanie, gastrointestinálne kŕče, salivácia, slzenie, močenie, defekácia, potenie, bradykardia, hypotenzia, kolaps a kŕče. Zvýšenie svalovej slabosti spolu s tracheálnou hypersekréciou a bronchospazmom môžu viesť až k ohrozeniu dýchania.

V rámci postmarketingového sledovania boli v súvislosti s neúmyselným predávkovaním galantamínom hlásené: arytmie typu *torsade de pointes*, predĺženie QT intervalu, bradykardia, ventrikulárna tachykardia a krátka strata vedomia. V jednom prípade išlo o užitie ôsmich 4 mg tabliet (32 mg celkovo) v jeden deň.

Ďalšie dva prípady náhodného požitia 32 mg (nauzea, vracanie a sucho v ústach, nauzea, vracanie a substernálna bolesť hrudníka) a jeden prípad náhodného požitia 40 mg (vracanie) vyústili do krátkodobej hospitalizácie za účelom pozorovania až do úplnej rekonvalescencie. Pacient, ktorý mal predpísanú dávku 24 mg/deň a v anamnéze mal počas predchádzajúcich dvoch rokov halucinácie, omylom užíval 24 mg dvakrát denne počas 34 dní. Objavili sa u neho halucinácie, ktoré si vyžiadali hospitalizáciu. Iný pacient, ktorý mal predpísaný perorálny roztok 16 mg/deň, nedopatrením užil 160 mg (40 ml) a o hodinu neskôr sa u neho objavilo potenie, vracanie, bradykardia a stav blízky synkope, čo si vyžiadalo hospitalizáciu. Jeho symptómy ustúpili v priebehu 24 hodín.

Liečba

V prípade predávkovania sa majú vykonať všeobecné podporné opatrenia. V závažných prípadoch sa môžu použiť anticholinergiká, ako je atropín, všeobecné antidotum pre cholinomimetiká. Odporúča sa začiatková dávka 0,5 až 1,0 mg intravenózne s následnými dávkami podľa klinickej odpovede.

Keďže sa stratégie pre zvládnutie predávkovania priebežne vyvíjajú, odporúča sa kontaktovať toxikologické centrum na zistenie najnovších odporúčaní, ako zvládnuť predávkovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká/liečivá proti demencii, ATC kód: N06DA04.

Mechanizmus účinku:

Galantamín, terciárny alkaloid, je selektívny, kompetitívny a reverzibilný inhibitor acetylcholinesterázy. Okrem toho galantamín pravdepodobne cez väzbu na alosterické miesto receptora zvyšuje vnútornú aktivitu acetylcholínu na nikotínových receptoroch. Preto je u pacientov s Alzheimerovou chorobou možné dosiahnuť zvýšenú aktivitu v cholinergnom systéme spojenú so zlepšenou kognitívnou funkciou.

Klinické štúdie

Galantamín bol pôvodne vyvinutý vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním liečiva s dávkovaním 2-krát denne. Účinné dávky galantamínu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách s trvaním 5 až 6 mesiacov boli 16, 24 a 32 mg/deň. Ukázalo sa, že dávky 16 a 24 mg na deň majú najlepší pomer prínos/riziko, preto sa ponechali ako odporúčané udržiavacie dávky. Účinnosť galantamínu sa posudzovala na základe hodnotení troch komplexov veľkých symptómov ochorenia a globálnej stupnice: ADAS-Cog/11 (kognitívne hodnotenie založené na výkone), DAD a ADCS-ADL-Inventory (hodnotenie základných a inštrumentálnych aktivít denného života), neuropsychiatrické hodnotenie (NPI stupnica, ktorá hodnotí poruchy správania sa) a CIBIC-plus (celkové hodnotenie nezávislého lekára založené na klinickom rozhovore s pacientom a ošetrovateľom).

Kombinovaná analýza odpovedí založená na zlepšení najmenej 4 bodov v hodnotení ADAS-Cog/11 v porovnaní so základným stavom a CIBIC-plus nezmenení + zlepšení (1-4) DAD/ADL skóre nezmenení + zlepšení. Pozri nasledujúcu tabuľku.

Liečba	Zlepšenie najmenej o 4 body v porovnaní so stavom v hodnotení ADAS-Cog/11 a CIBIC-plus nezmenení + zlepšení							
	Zmena v DAD ≥ 0 GAL-USA-1 a GAL-INT-1 (6. mesiac)				Zmena v ADCS/ADL zozname ≥ 0 GAL-USA-10 (5. mesiac)			
	n	n (%) odpovedaj účich	Porovnanie s placebom		n	n (%) odpovedaj účich	Porovnanie s placebom	
			Roz, (95 % IS)	p-hodnota ⁺			Roz. (95 % IS)	p-hodnota ⁺
<i>Klasické ITT*</i>								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/deň	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24 mg/deň	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	< 0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
<i>Tradičné LOCF[#]</i>								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/deň	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg/deň	399	58 (14,5)	8,9 (5,13)	< 0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001
* ITT zámer liečiť (z angl. Intent To Treat)								
+ CMH test rozdielov oproti placebu (z angl. test to difference from placebo)								
# LOCF posledné vykonané pozorovanie (z angl. Last Observation Carried Forward)								

Účinnosť galantamínu vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním sa sledovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdií, GAL-INT-10, pričom sa dávka stupňovala po

4 týždňoch; využíval sa flexibilný dávkovací režim 16 až 24 mg/deň počas 6-mesačného trvania liečby. Galantamín vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním (Gal-IR) bol do štúdie pridaný ako pozitívna kontrola. Účinnosť sa hodnotila pomocou ADAS-Cog/11 a CIBIC-plus skóre ako spoločné ko-primárne kritériá a skóre ADCS-ADL a NPI ako sekundárne kritériá. Galantamín vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním (Gal-PR) vykázal štatisticky významné zlepšenie v skóre ADAS-Cog/11 v porovnaní s placebom, no štatisticky sa neodlišoval od skóre CIBIC-plus v porovnaní s placebom. Výsledky skóre ADCS-ADL boli štatisticky významne lepšie v 26. týždni liečby v porovnaní s placebom.

Kombinovaná analýza odpovedí na liečbu v 26. týždni podľa najmenej 4 bodov zlepšenia oproti hodnote pred liečbou pri skóre ADAS-Cog/11, celkového ADL nezmenení + zlepšení (≥ 0) a bez zhoršenia pri skóre CIBIC-plus (1-4). Pozri nasledujúcu tabuľku.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p-hodnota (Gal-PR* vs. placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Zložená odpoveď: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

[†] tablety s okamžitým uvoľňovaním
* kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Vaskulárna demencia alebo Alzheimerova choroba s cerebrovaskulárnym ochorením

Výsledky 26 týždňov trvajúcej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie, do ktorej boli zaradení pacienti s vaskulárnou demenciou a pacienti s Alzheimerovou chorobou a sprievodným cerebrovaskulárnym ochorením (tzv. zmiešaná demencia), preukázali, že symptomatický účinok galantamínu je zachovaný u pacientov s Alzheimerovou chorobou a sprievodným cerebrovaskulárnym ochorením (pozri časť 4.4). V následnej analýze podskupín sa v podskupine pacientov iba s vaskulárnou demenciou nepozorovala štatisticky významná účinnosť.

V druhej 26 týždňov trvajúcej, placebom kontrolovanej štúdiu s pacientmi s pravdepodobnou vaskulárnou demenciou sa nepreukázal žiadny klinický prínos liečby galantamínom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Galantamín je alkalická zlúčenina s jednou ionizačnou konštantou (pKa 8,2). Je mierne lipofilný a má parciálny koeficient (Log P) medzi n-oktanol/pufrovacím roztokom (pH 12) 1,09. Rozpustnosť vo vode (pH 6) je 31 mg/ml. Galantamín má tri chirálne centrá. S, R, S-forma sa vyskytuje prirodzene. Galantamín sa čiastočne metabolizuje rôznymi cytochrómami najmä CYP2D6 a CYP3A4. Niektoré metabolity, ktoré sa formujú počas degradácie galantamínu, sa *in vitro* prejavili ako aktívne, ale *in vivo* nie sú významné.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť galantamínu je vysoká, $88,5 \pm 5,4$ %. Galantamín v liekovej forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním je bioekvivalentný tabletám s okamžitým uvoľňovaním liečiva podávaným 2-krát denne, pokiaľ ide o AUC_{24h} a C_{min}. Hodnota C_{max} sa dosiahne po 4,4 hodinách a je približne o 24 % nižšia ako táto hodnota pri tabletách. Príjem potravy nemá významný vplyv na AUC kapsúl s predĺženým uvoľňovaním. C_{max} sa zvýšila asi o 12 % a T_{max} sa predĺžil približne o 30 minút, ak sa kapsula užila po jedle. Nie je však pravdepodobné, že by tieto zmeny mali klinický význam.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem je 175 l. Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka, 18 %.

Biotransformácia

Až 75 % podaného galantamínu sa eliminuje metabolizáciou. Štúdie *in vitro* naznačujú, že CYP2D6 sa zúčastňuje syntézy O-desmetylgalantamínu a CYP3A4 sa zúčastňuje syntézy N-oxid-galantamínu. Vylúčené hladiny celkovej izotopom značenej látky v moči a stolici neboli odlišné pri porovnaní medzi pomalými a rýchlymi CYP2D6 metabolizérmi. U pomalých a rýchlych metabolizérov nezmenený

galantamín v plazme a jeho glukuronid zodpovedali za väčšinu rádioaktívnej vzorky. U pomalých a rýchlych metabolizérov po podaní jednorazovej dávky žiadny z aktívnych metabolitov galantamínu (norgalantamín, O-desmetylgalantamín a O-desmetylnorgalantamín) v ich nekonjugovanej forme v plazme nemohol byť detegovaný. Norgalantamín bol detegovateľný v plazme pacientov po podaní viacerých dávok, ale nepredstavoval viac než 10 % hladín galantamínu. Štúdie *in vitro* naznačili, že inhibičný potenciál galantamínu vzhľadom na najdôležitejšie formy ľudského cytochrómu P450 je veľmi nízky.

Eliminácia

Plazmatická koncentrácia galantamínu klesá biexponenciálne s konečným polčasom eliminácie 8 - 10 hodín u zdravých jedincov. Typický perorálny klírens u cieľovej populácie je okolo 200 ml/min s individuálnou variabilitou 30 %, ako to vyplýva z analýzy populácie užívajúcej tablety s okamžitým uvoľňovaním. Sedem dní po jednorazovom perorálnom podaní 4 mg ³H-galantamínu sa 90 - 97 % izotopom značenej látky zaznamenalo v moči a 2,2 - 6,3 % v stolici. Po intravenóznei infúzii a perorálnom podaní sa v priebehu 24 hodín močom vylúčilo 18 - 22 % dávky vo forme nezmeneného galantamínu s renálnym klírensom 68,4 ± 22,0 ml/min, čo predstavuje 20 - 25 % celkového plazmatického klírnsu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika galantamínu v liekovej forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním je úmerná dávke v rámci sledovaného dávkovacieho rozpätia 8 mg až 24 mg vo vekovej skupine starších a mladých pacientov.

Charakteristiky u pacientov s Alzheimerovou chorobou

Údaje z klinických skúšaní u pacientov ukazujú, že plazmatické koncentrácie galantamínu u pacientov s Alzheimerovou chorobou sú o 30 až 40 % vyššie ako u zdravých mladých ľudí, najmä z dôvodu vyššieho veku a zníženej funkcie obličiek. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie klírens u žien je o 20 % nižší v porovnaní s mužmi. Klírens galantamínu u pomalých metabolizérov CYP2D6 je približne o 25 % nižší ako u rýchlych metabolizérov, ale v populácii sa nezaznamenala žiadna bimodalita. Preto sa metabolický stav pacienta vzhľadom na celkovú populáciu nepovažuje za klinicky relevantný.

Osobitné skupiny

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s pacientmi s poruchou funkcie obličiek sa zaznamenalo, že eliminácia galantamínu sa znižuje s klesajúcim klírensom kreatinínu. V porovnaní s pacientmi, ktorí trpia Alzheimerovou chorobou, vrchol a maximálny pokles plazmatických koncentrácií sa nezvýšil u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 9 ml/min. Preto sa neočakáva nijaké zvýšenie výskytu nežiaducich účinkov a nie je potrebná ani úprava dávkovania (pozri 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika galantamínu u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 - 6) bola porovnateľná s farmakokinetikou u zdravých jedincov. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 - 9), AUC a polčas galantamínu sa zvýšili asi o 30 % (pozri časť 4.2).

Vzt'ah medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Medzi priemernými plazmatickými koncentraciami a parametrami účinnosti (napr. zmena v ADAS-Cog/11 a CIBIC-plus v 6. mesiaci) sa v III. fáze klinického skúšania s dávkovacím režimom 12 a 16 mg dvakrát denne nezaznamenala nijaká zjavná korelácia.

U pacientov so synkopou sa plazmatické koncentrácie nachádzali v rovnakom rozpätí ako u iných pacientov s rovnakou dávkou.

Ukazuje sa, že výskyt nauzey koreluje s vyšším vrcholom plazmatických koncentrácií (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity u gravidných samičiek zaznamenali mierne spomalenie vývoja potkanov a králikov pri dávkach pod hranicou toxicity u gravidných samičiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly s predĺženým uvoľňovaním:

laurylsíran sodný
metakrylátový kopolymér (typ B)
hypromelóza
karbomér
hydroxypropylcelulóza (E 463)
stearát horečnatý
mastenec

Plášť 8 mg kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
čierny atrament:
šlak
propylénglykol
koncentrovaný roztok amoniaku
oxid železitý čierny (E172)
hydroxid draselný

Plášť 16 mg a 24 mg kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý červený (E172)
oxid železitý žltý (E172)
čierny atrament:
šlak
propylénglykol
koncentrovaný roztok amoniaku
oxid železitý čierny (E172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister OPA/Alu/PVC + Alu

2 roky

Blister PVC/PE/PVDC + Alu

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC + Alu alebo PVC/PE/PVDC + Alu): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Galsya SR 8 mg: 06/0239/11-S

Galsya SR 16 mg: 06/0240/11-S

Galsya SR 24 mg: 06/0241/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. apríla 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).