

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Reminyl 4 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție orală conține galantamină 4 mg sub formă de bromhidrat de galantamină 5,124 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: parahidroxibenzoat de metil (E218)-1,800 mg și parahidroxibenzoat de n-propil (E216)-0,200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reminyl este indicat pentru tratamentul simptomatic al demenței Alzheimer, forme ușoare până la moderat-severe.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți/vârstnici

Înainte de a începe tratamentul

Diagnosticul de demență probabilă de tip Alzheimer trebuie confirmat în mod adecvat în conformitate cu ghidurile clinice actuale (vezi pct. 4.4).

Doza de inițiere

Doza de inițiere recomandată este 8 mg pe zi (4 mg de două ori pe zi) timp de 4 săptămâni.

Doza de întreținere

Toleranța și dozarea galantaminei trebuie să fie reevaluate în mod regulat, de preferat în cursul primelor trei luni după inițierea tratamentului. După aceea, beneficiul clinic al galantaminei și toleranța pacientului la tratament trebuie reevaluate în mod regulat, în concordanță cu ghidurile clinice actuale. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât beneficiul terapeutic este favorabil și pacientul tolerează tratamentul cu galantamină. Întreruperea tratamentului cu galantamină poate fi luată în considerare când nu se mai pune în evidență un efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

Doza de întreținere inițială este de 16 mg/zi (8 mg de două ori pe zi) și pacienții trebuie menținuți pe 16 mg/zi timp de cel puțin 4 săptămâni.

O creștere a dozei de întreținere la 24 mg/zi (12 mg de două ori pe zi) se va lua în considerare în mod individual, după o evaluare adecvată ce include evaluarea beneficiului clinic și a tolerabilității.

La anumiți pacienți la care nu se observă o creștere a răspunsului sau care nu tolerează doza de 24 mg/zi se poate lua în considerare reducerea dozei la 16 mg pe zi.

Întreruperea tratamentului

Nu există efect de rebound după întreruperea bruscă a tratamentului (de exemplu înainte de o intervenție chirurgicală).

Insuficiența renală

Concentrațiile plasmatiche ale galantaminei pot fi crescute la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu clearance al creatininei ≥ 9 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

Este contraindicată folosirea galantaminei la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 9 ml/min (vezi pct. 4.3).

Insuficiența hepatică

Concentrațiile plasmatiche ale galantaminei pot fi crescute la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență moderată a funcției hepatice (scor Child-Pugh 7-9), conform unui model farmacocinetic, se recomandă ca administrarea să înceapă cu 4 mg o dată pe zi, de preferat dimineața, pentru cel puțin 1 săptămână. În continuare, se recomandă administrarea unei doze de 4 mg de două ori pe zi pentru cel puțin 4 săptămâni. La acești pacienți, doza zilnică nu va depăși 8 mg de două ori pe zi.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh mai mare de 9) folosirea galantaminei este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Tratament concomitent

La pacienții tratați cu inhibitori puternici ai CYP2D6 sau CYP3A4 poate fi luată în considerare reducerea dozelor (vezi pct 4.5).

Copii și adolescenți

Datorită lipsei datelor de siguranță și eficacitate, nu se recomandă utilizarea galantaminei la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Reminyl soluție orală trebuie administrat oral, de două ori pe zi, preferabil la mesele de dimineață și de seară. În timpul tratamentului se va asigura aport de lichide corespunzător (vezi pct. 4.8).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului enumerați la pct. 61.

Deoarece nu există date disponibile privind folosirea galantaminei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh mai mare de 9) și la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 9 ml/min, galantamina este contraindicată la acești pacienți.

Galantamina este contraindicată la pacienții care au ambele funcții semnificativ afectate (disfuncție hepatică și renală).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tipuri de demență

Reminyl este indicat pentru un pacient cu o formă ușoară până la moderat severă de demență de tip Alzheimer. Beneficiul adus de galantamină pacienților cu alte tipuri de demență sau alte forme de deficit cognitiv nu a fost demonstrat. În 2 studii clinice cu durata de 2 ani asupra unor subiecți cu așa-numitul deficit cognitiv minor (forme ușoare de deficit cognitiv care nu îndeplinesc criteriile de demență Alzheimer), terapia cu galantamină nu a demonstrat nici un beneficiu, fie în încetinirea declinului cognitiv, fie în reducerea conversiei clinice la demență.

Rata mortalității în grupul tratat cu galantamină a fost semnificativ mai mare decât în grupul placebo, 14/1026 (1,4 %) la pacienții la care se administrează galantamină și 3/1022 (0,3 %) la pacienții din grupul placebo. Decesele s-au produs din cauze variate. Aproximativ jumătate dintre decesele din grupul tratat cu galantamină par a rezulta din diferite cauze vasculare (infarct de miocard, accident vascular cerebral și moarte subită).

Relevanța acestei constatări pentru tratamentul pacienților cu demență Alzheimer este necunoscută.

Într-un studiu randomizat, placebo controlat, pe termen lung pe 2045 de pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată, nu s-a observat creșterea mortalității în grupul cu galantamină.

Rata mortalității în grupul placebo a fost semnificativ mai mare decât în grupul cu galantamină. Au fost 56/1021 (5,5%) decese la pacienții cu placebo și 33/1024 (3,2%) decese la pacienții tratați cu galantamină (rata de risc și intervalele de încredere de 95% de 0,58 [0,37, 0,89]; p = 0,011).

Diagnosticul de demență Alzheimer trebuie formulat în conformitate cu ghidurile actuale, de către un medic cu experiență în acest domeniu. Tratamentul cu galantamină se va face sub supravegherea unui medic și trebuie inițiat numai dacă există un însoțitor care să monitorizeze regulat ingerarea medicamentului de către pacient.

Reacții cutanate grave

Reacții cutanate grave (sindrom Stevens Johnson și pustuloza exantematoasă generalizată acută) au fost raportate la pacienții tratați cu Reminyl (vezi pct 4.8). Se recomandă ca pacienții să fie informați cu privire la semnele de reacții cutanate grave și ca utilizarea Reminyl să fie întreruptă la prima apariție a erupției cutanate tranzitorii.

Monitorizarea greutății corporale

Pacienții cu boala Alzheimer scad în greutate. Tratamentul cu inhibitori de colinesterază, inclusiv galantamina, a fost asociat cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea corporală a pacienților.

Condiții care necesită precauție

La fel ca alte colinomimetice, galantamina se va administra cu prudență în următoarele situații:

Tulburări cardiace

Din cauza acțiunii lor farmacologice, colinomimeticele pot avea efecte vagotonice asupra frecvenței cardiace, inclusiv bradicardia și toate tipurile de bloc atrioventricular nodal (vezi pct. 4.8). Riscul potențial al acestei acțiuni poate fi deosebit de important la pacienții cu «boală de nod sinus» sau cu alte tulburări de conducere supraventriculară sau care utilizează medicamente care reduc concomitent și în mod semnificativ frecvența cardiacă, cum ar fi digoxina și beta-blocantele ori pentru pacienții cu o perturbare electrolică necorectată (de exemplu, hiperkaliemie, hipokaliemie).

De aceea, se recomandă prudență când se administrează galantamină la pacienți cu boli cardiovasculare, ca de exemplu, în perioada imediat post-infarct miocardic, fibrilație atrială recent instalată, bloc cardiac de gradul doi sau mai mare, angină pectorală instabilă sau insuficiență cardiacă congestivă, în special grupele III–IV NYHA.

Într-o analiză cumulată a studiilor controlate placebo la pacienții cu demență Alzheimer tratați cu galantamină s-a observat o incidență crescută a anumitor evenimente adverse cardiovasculare (vezi pct. 4.8).

Tulburări gastrointestinale

Pacienții cu risc crescut de a dezvolta ulcer peptic, de exemplu, cei cu istoric de boală ulceroasă sau cei predispuși la aceste afecțiuni, inclusiv cei care primesc tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), trebuie monitorizați simptomatic. Folosirea galantaminei nu este recomandată la pacienții cu obstrucție gastro-intestinală sau care sunt în faza de recuperare după o intervenție chirurgicală gastro-intestinală.

Tulburări ale sistemului nervos

Au fost raportate convulsii la administrarea de galantamină (vezi pct. 4,8). Activitatea convulsivantă poate fi, de asemenea, o manifestare a bolii Alzheimer. În cazuri rare, creșterea tonusului colinergic poate agrava simptomele parkinsoniene.

Într-o analiză cumulată a studiilor controlate placebo la pacienții cu demență Alzheimer tratați cu galantamină, au fost observate mai puțin frecvent evenimente cerebrovasculare (vezi pct. 4.8). Această constatare trebuie luată în considerare când se administrează galantamină la pacienții cu boală cerebrovasculară.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Colinomimeticele trebuie prescrise cu prudență la pacienții cu istoric de astm sever sau boală pulmonară obstructivă ori infecții pulmonare active (de exemplu, pneumonie).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Utilizarea galantaminei nu este recomandată la pacienții cu obstrucție a fluxului urinar sau care sunt în convalescență după o intervenție chirurgicală la nivelul vezicii urinare.

Proceduri medicale și chirurgicale

Galantamina, fiind o substanță colinomimetică, este posibil să accentueze relaxarea musculară de tip succinilcolină în cursul anesteziei, în special în cazurile de deficit de pseudocolinesterază.

Excipienții din Reminyl soluție orală

Reminyl soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de n-propil care pot determina reacții alergice (posibil de tip întârziat).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Datorită mecanismului său de acțiune, galantamina nu trebuie administrată concomitent cu alte colinomimetice (ca, de exemplu, ambenonium, donepezil, neostigmină, piridostigmină, rivastigmină, sau pilocarpină administrată pe cale sistemică). Galantamina are potențialul de a antagoniza efectul medicației anticolinergice. Dacă medicația anticolinergică precum atropina trebuie întreruptă brusc, există riscul potențial ca efectul galantaminei să fie exacerbat. După cum este de așteptat, la colinomimetice, este posibilă o interacțiune farmacodinamică cu medicamente care reduc semnificativ frecvența cardiacă (digoxină, beta-blocante, unii blocanți ai canalelor de calciu și amiodarona). Este necesară prudență cu medicamentele care au potențialul de a cauza *torsada vârfurilor*. În asemenea cazuri, trebuie luată în considerare efectuarea unei ECG.

Galantamina, fiind o substanță colinomimetică, este posibil să exagereze relaxarea musculară de tip succinilcolinic din timpul anesteziei, în special în cazurile de deficiență de pseudocolinesterază.

Interacțiuni farmacocinetice

În eliminarea galantaminei sunt implicate multiple căi metabolice și excreția renală. Posibilitatea unor interacțiuni relevante clinic este scăzută. Totuși, apariția unor interacțiuni semnificative poate fi relevantă clinic în cazuri individuale.

Administrarea concomitentă cu alimentele încetinește rata de absorbție a galantaminei, dar nu afectează gradul de absorbție. Este recomandat ca Reminyl să fie luat împreună cu alimente pentru a minimiza reacțiile adverse colinergice.

Efectul altor medicamente asupra metabolizării galantaminei

Studiile formale de interacțiune medicamentoasă au arătat o creștere a biodisponibilității galantaminei cu circa 40% în timpul administrării concomitente de paroxetină (un inhibitor puternic al CYP2D6) și cu 30% și 12% în timpul tratamentului concomitent cu ketoconazol și eritromicină (ambii inhibitori ai CYP3A4). De aceea, în timpul inițierii tratamentului cu inhibitori puternici ai CYP2D6 (de exemplu chinidina, paroxetina sau fluoxetina) sau CYP3A4 (de exemplu ketoconazol sau ritonavir) pacienții pot prezenta o creștere a incidenței reacțiilor adverse colinergice, predominant greață și vărsături. În

aceste condiții, în funcție de tolerabilitate, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de întreținere a galantaminei (vezi pct. 4.2).

Memantina, un antagonist al receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA), administrat în doză de 10 mg pe zi, timp de 2 zile, urmată de o doză de 10 mg de două ori pe zi, timp de 12 zile, nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii galantaminei (sub formă de Reminyl capsule 16 mg cu eliberare prelungită administrate o dată pe zi), la starea de echilibru.

Efectul galantaminei asupra metabolismului altor medicamente

Dozele terapeutice de galantamină 24 mg/zi nu au avut niciun efect asupra cineticii digoxinei, cu toate că pot apărea interacțiuni farmacodinamice (vezi de asemenea Interacțiuni farmacodinamice).

Dozele terapeutice de galantamină 24 mg/zi nu au avut niciun efect asupra cineticii și a timpului de protrombină al warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea la galantamină în timpul sarcinii. Studiile la animale evidențiază toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3). Galantamina trebuie recomandată cu prudență la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă galantamina se excretă în laptele matern și nu există studii la femeile care alăptează. De aceea, femeile tratate cu galantamină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Efectul galantaminei asupra fertilității la om nu a fost evaluat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Galantamina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Simptomele cuprind amețeală și somnolență, în special în timpul primelor săptămâni după inițierea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă date obținute din opt studii controlate placebo, dublu-orb (N=6502), cinci studii clinice deschise (N=1454), și din rapoarte spontane după punerea pe piață. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost greața (21%) și vărsăturile (11%). Acestea au apărut în special în cursul perioadelor de ajustare a dozei, în cele mai multe cazuri au durat mai puțin de o săptămână și majoritatea pacienților au avut un episod. Prescrierea de antiemetice și asigurarea unui aport adecvat de lichide pot fi utile în aceste circumstanțe.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$); și foarte rare ($< 1/10000$).

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse medicamentoase			
	Frecvența			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imun			Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit scăzut;	Deshidratare	
Tulburări psihiatrice		Halucinații; depresie	Halucinații vizuale; halucinații auditive	
Tulburări ale sistemului nervos		Sincope; amețeli; tremor; cefalee; somnolență; letargie	Parestezii; disgeuzie; hipersomnie; convulsii*	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus	
Tulburări cardiace		Bradicardie	Extrasistole supraventriculare; bloc atrioventricular de gradul întâi; bradicardie sinusală; palpitații	Bloc atrioventricular complet
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială; eritem facial	
Tulburări gastrointestinale	Vărsături; greață	Durere abdominală; durere în etajul abdominal superior; diaree; dispepsie; disconfort abdominal	Erucții	
Tulburări hepatobiliare				Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză	Sindrom Stevens Johnson; pustuloză exantematoasă acută generalizată; eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare	Slăbiciune musculară	
Tulburări generale și la		Oboseală; astenie; stare		

nivelul locului de administrare		de rău		
Investigații diagnostice		Scădere în greutate	Creșterea valorilor enzimelor hepatice	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi; plagă anfractuoasă		

*Efectele legate de clasă raportate cu medicamente antidemență de tip inhibitori de acetilcolinesterază includ convulsii/crize (vezi pct 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Semnele și simptomele unui supradozaj semnificativ al galantaminei este de așteptat a fi similare celor datorate supradozajului altor colinomimetice. Aceste efecte implică în general sistemul nervos central, sistemul nervos parasimpatic și joncțiunea neuromusculară. În plus față de slăbiciune musculară sau fasciculații pot apărea toate sau doar unele dintre semnele crizei colinergice: greață severă, vărsături, crampe gastro-intestinale, sialoree, lăcrimare, urinare, defecare, transpirație, bradicardie, hipotensiune arterială, colaps și convulsii. Slăbiciunea musculară accentuată împreună cu hipersecrețiile traheale și bronhospasmul, pot determina periclitarea căilor aeriene cu risc vital.

În rapoartele după punerea pe piață au fost înregistrate cazuri de *torsada vârfurilor*, prelungirea intervalului QT, bradicardie, tahicardie ventriculară și scurtă pierdere a stării de conștiență, determinate de ingestia inadecvată a unei supradoze de galantamină. Într-un caz când doza a fost cunoscută, au fost ingerate într-o singură zi 8 comprimate a 4 mg (în total 32 mg galantamină).

Două cazuri suplimentare de ingestie accidentală a unei doze de 32 mg (unul prezentând greață, vărsături și uscăciunea gurii; celălalt - greață, vărsături și dureri toracice substernale) și unul cu ingestia unei doze de 40 mg (prezentând vărsături) au avut ca rezultat spitalizări de scurtă durată și menținerea sub supraveghere medicală până la recuperarea completă. Un pacient, căruia i s-a prescris o doză de 24 mg/zi și care avea un istoric de halucinații în cursul ultimilor doi ani, a primit din greșeală o doză de 24 mg de două ori pe zi, timp de 34 de zile și a dezvoltat halucinații, necesitând spitalizare.

Un alt pacient, căruia i s-au prescris 16 mg/zi sub formă de soluție orală, a ingerat accidental 160 mg (40 ml) și au apărut simptome precum transpirații, vărsături, bradicardie și o pierdere a stării de conștiență aproape de sincopă o oră mai târziu, fenomene care au necesitat tratament în spital. Simptomele pacientului s-au remis în decurs de 24 de ore.

Tratament

Ca în orice caz de supradozaj, trebuie folosite măsuri generale de susținere. În cazurile severe, pot fi utilizate anticolinergice precum atropina, ca antidot general pentru colinomimetice. Este recomandată o doză inițială de 0,5-1,0 mg intravenos, apoi alte doze consecutive în funcție de răspunsul clinic.

Deoarece strategiile de tratament al supradozajului evoluează permanent, se recomandă contactarea unui centru de toxicologie pentru aflarea ultimelor recomandări de tratament al supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul demenței
Codul ATC: N06DA04.

Mecanism de acțiune

Galantamina, un alcaloid terțiar, este un inhibitor selectiv, competitiv și reversibil al acetilcolinesterazei. În plus, galantamina potențează acțiunea intrinsecă a acetilcolinei asupra receptorilor nicotiniici, probabil prin legarea de un situs alosteric al receptorului. Ca urmare, poate fi obținută o creștere a activității sistemului colinergic, asociată cu îmbunătățirea funcției cognitive, la pacienții cu demență de tip Alzheimer.

Studii clinice

Dozele eficiente de galantamină în studiile clinice controlate cu placebo cu durata de 5-6 luni au fost de 16, 24 și 32 mg/zi. Dintre acestea, dozele de 16 și 24 mg/zi au fost apreciate ca având cel mai bun raport beneficiu/risc și sunt dozele de întreținere recomandate. Eficacitatea galantaminei a fost demonstrată folosind rezultatele măsurătorilor care evaluează cele 3 complexe majore de simptome ale bolii și o scală globală: ADAS-Cog (măsurarea funcției cognitive bazată pe performanță), DAD și Inventarul-ADCS-ADL (măsurători ale activităților zilnice bazale și instrumentale), Inventarul neuropsihiatric (o scală care măsoară tulburările de comportament) și CIBIC plus (o evaluare globală efectuată de către un medic și bazată pe un interviu clinic cu pacientul și îngrijitorul).

Analiza combinată a pacienților care răspund la tratament bazată pe îmbunătățirea a cel puțin 4 puncte în ADAS-Cog/11 comparativ cu nivelul inițial și CIBIC-plus neschimbat + ameliorat (1-4) și scorul DAD/ADL neschimbat + îmbunătățit. Vezi tabelul de mai jos.

Tratament	Cel puțin 4 puncte îmbunătățire față de nivelul inițial în ADAS-Cog/11 și CIBIC-plus neschimbat + îmbunătățit							
	Schimbare în DAD ≥ 0 GAL-USA-1 și GAL-INT-1 (Luna 6)				Schimbare în inventarul ADCS/ADL ≥ 0 GAL-USA-10 (Luna 5)			
	N	n (%) pacienți responsivi	Comparația cu placebo		N	n (%) pacienți responsivi	Comparația cu placebo	
			Dif (95%ÎÎ)	Valoar ea p†			Dif (95%ÎÎ)	Valoar ea p†
#ITT clasic								
Placebo	422	21 (5,0)	—	—	73	18 (6,6)	—	—

Gal 16mg/zi	—	—	—	—	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24mg/zi	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
Trad. UOUP*								
Placebo	412	23 (5,6)	—	—	261	17 (6,5)	—	—
Gal 16 mg/day	—	—	—	—	253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg/day	399	58 (14,5)	8,9 (5,13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001
#ITT: Intenția de tratament								
†Test CMH al diferenței față de placebo								
*LOCF: Last Observation Carried Forward (ultima observație urmărită prospectiv)								

Demență vasculară sau boală Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară

Rezultatele unui studiu clinic dublu-orb controlat placebo cu durata de 26 săptămâni, în care au fost incluși pacienți cu boală Alzheimer și boală cerebrovasculară concomitentă („demență mixtă“), indică menținerea efectului simptomatic al galantaminei la pacienții cu boală Alzheimer și boală cerebrovasculară concomitentă (vezi pct.4.4). Într-o analiză de subgrup retrospectivă, nu a fost observat un efect semnificativ statistic în subgrupul pacienților având numai demență vasculară.

Într-un al doilea studiu clinic controlat placebo cu durata de 26 săptămâni, la pacienți cu demență vasculară probabilă, nu a fost demonstrat un beneficiu clinic al tratamentului cu galantamină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Galantamina este un compus alcalin cu o constantă de ionizare (pKa 8,2). Este slab lipofilică și are un coeficient de partiție (Log P) n-octanol/soluția tampon (pH=12) de 1,09. Solubilitatea în apă (pH=6) este de 31 mg/ml. Galantamina are trei centre chirale, S, R, S, S fiind forma care apare în mod natural. Galantamina este metabolizată parțial la nivelul diferiților citocromi, în special de CYP2D6 și de CYP3A4. S-a arătat că unii dintre metaboliții formați în timpul degradării galantaminei sunt activi *in vitro*, dar nu au efect *in vivo*.

Absorbția

Absorbția este rapidă, cu t_{max} de aproximativ o oră atât pentru comprimate filmate, cât și după soluția orală. Biodisponibilitatea absolută a galantaminei este mare, $88,5 \pm 5,4\%$. Prezența alimentelor întârzie rata absorbției și reduce C_{max} cu aproximativ 25%, fără a afecta gradul absorbției (ASC).

Distribuția

Volumul mediu de distribuție este 175 l. Legarea de proteinele plasmatice este redusă, 18%.

Biotransformare

Până la 75% din galantamină este eliminată prin metabolizare. Studii *in vitro* indică faptul că CYP2D6 este implicat în formarea O-dezmetilgalantaminei și CYP3A4 este implicat în formarea N-oxidgalantaminei. Nivelurile de excreție ale radioactivității totale în urină și fecale nu au fost diferite între metabolizatorii lenți și cei rapizi (prin CYP2D6). În plasma metabolizatorilor lenți și rapizi, galantamina nemodificată și glucuronidul său sunt răspunzători pentru cea mai mare parte din radioactivitatea eșantionului. Niciunul dintre metaboliții activi ai galantaminei (norgalantamina, O-dezmetilgalantamina și O-dezmetil-norgalantamina) nu au putut fi detectați în formele lor neconjugate în plasma metabolizatorilor lenți și rapizi, după o doză unică. Norgalantamina a fost detectabilă în plasma pacienților după doze multiple, dar nu a reprezentat mai mult de 10% din concentrațiile de

galantamină. Studiile *in vitro* au indicat că potențialul inhibitor al galantaminei asupra formelor principale ale citocromului P450 uman este foarte scăzut.

Eliminarea

Concentrația plasmatică a galantaminei scade bi-exponențial, cu un timp de înjumătățire final de 7-8 ore la subiecții sănătoși. Clearance-ul după administrarea orală tipică în populația țintă este de aproximativ 200 ml/min cu variabilitate de la un subiect la altul de 30%, așa cum derivă din analiza populației. La 7 zile după o doză orală unică de 4 mg ³H-galantamină, 90-97% din radioactivitate este regăsită în urină și 2,2-6,3% în fecale. După injectare intravenoasă și administrare orală, 18-22% din doză a fost excretată ca galantamină nemodificată în urină în 24 ore, cu un clearance renal de 68,4±22,0 ml/min, ceea ce reprezintă 20-25% din clearance-ul plasmatic total.

Doză-linearitatea

După doze orale repetate de 12 și 16 mg de galantamină (de două ori pe zi sub formă de comprimate), valoarea medie și vârful concentrației plasmatice fluctuează între 29-97 ng/ml și 42-137 ng/ml. Farmacocinetica galantaminei este lineară la o doză de 4-16 mg, de 2 ori pe zi. La pacienții care iau 12 sau 16 mg, de 2 ori pe zi, nu s-a observat o acumulare de galantamină între lunile a-2-a și a-6-a.

Caracteristici la pacienți cu boală Alzheimer

Datele obținute din studiile clinice indică o concentrație plasmatică a galantaminei la pacienții cu boală Alzheimer cu 30-40% mai mare decât la subiecții tineri sănătoși. Bazat pe o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul la subiecții de sex feminin este cu 20% mai scăzut comparativ cu bărbații, ceea ce poate fi explicat printr-un clearance al creatininei și greutate corporală mai mici la populația feminină studiată. Nu s-au găsit modificări majore ale clearance-ului galantaminei datorate vârstei în sine sau rasei. Clearance-ul galantaminei la metabolizatorii lenți pentru CYP2D6 este cu circa 25% mai mic decât la metabolizatorii rapizi, dar nu s-a observat nicio bimodalitate în populație. De aceea, statusul metabolic al pacientului nu este considerat relevant clinic în populația generală.

Populații speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea galantaminei scade cu reducerea clearance-ului la creatinină așa cum se observă într-un studiu la subiecții cu insuficiență renală. Comparativ cu pacienții cu Alzheimer, valoarea maximă și medie a concentrațiilor plasmatice nu sunt crescute la pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 9 ml/min. De aceea, nu se așteaptă o creștere a numărului de reacții adverse și nu sunt necesare ajustări de doze (vezi pct. 4.2)..

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica galantaminei la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) a fost comparabilă cu farmacocinetica subiecților sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh 7-9), ASC și timpul de înjumătățire plasmatică a galantaminei au fost mai mari cu circa 30% (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice

Aparent nu s-a observat o corelație între concentrațiile plasmatice medii și parametrii de eficacitate (de exemplu modificări în ADAS-Cog 11 și CIBIC- plus în luna a 6-a), în studiile extinse de fază III cu un regim de dozare de 12 și 16 mg, de două ori pe zi.

Concentrațiile plasmatice la pacienții care au suferit sincope au fost la același nivel ca la ceilalți pacienți, la aceeași doză.

Apariția senzației de greață s-a demonstrat că este corelată cu concentrații plasmatice maxime mai mari (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu evidențiază un risc deosebit pentru om, pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate la doze multiple, genotoxicitate și potențial carcinogenetic. Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere au arătat o ușoară întârziere în dezvoltare la șobolani și iepuri, la doze situate sub pragul de toxicitate la femeile gravide.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

p-hidroxi benzoat de metil (E 218)
p-hidroxi benzoat de n-propil (E 216)
Zaharină sodică (E 954)
Hidroxid de sodiu
Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani – după ambalare pentru comercializare
3 luni - după prima deschidere a flaconului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.
A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, tip III, cu insert pentru pipeta dozatoare și sistem de închidere securizat, conținând 100 ml soluție orală, însoțit de o pipetă dozatoare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru a deschide flaconul și a utiliza pipeta:

Fig. 1: Flaconul are capac cu sistem de închidere securizat pentru copii și trebuie deschis astfel:

- se apasă capacul de plastic în jos în timp ce se rotește în sens opus acelor de ceasornic;

- se îndepărtează capacul deșurubat.

Fig.2 : Se introduce pipeta în flacon.

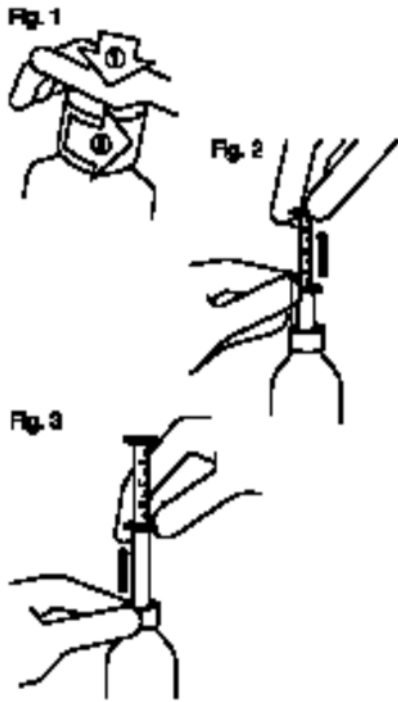
În timp ce se ține de inelul inferior, se trage de inelul superior în sus până la marcajul care corespunde numărului de ml care se dorește a fi extras.

Fig.3: Se ține de inelul inferior și se retrage pipeta în întregime din flacon.

Se golește pipeta într-un pahar cu lichid (orice băutură nealcoolică) prin împingerea în jos a inelului superior și se bea imediat.

Se închide sticla.

Se clătește pipeta cu puțină apă.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse,
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13381/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.