

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Galsya 8 mg capsule cu eliberare prelungită

Galsya 16 mg capsule cu eliberare prelungită

Galsya 24 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Galsya 8 mg: fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține galantamină 8 mg (sub formă de bromhidrat).

Galsya 16 mg: fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține galantamină 16 mg (sub formă de bromhidrat).

Galsya 24 mg: fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține galantamină 24 mg (sub formă de bromhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită

Galsya 8 mg: capsulă albă, mărimea 2 (lungime: 17,6 mm - 18,4 mm), inscripționată cu „G8” pe capac. Conține nucleul unui comprimat cu eliberare prelungită, oval, de culoare albă.

Galsya 16 mg: capsulă roz, mărimea 1 (lungime: 19,0 mm - 19,8 mm), inscripționată cu „G16” pe capac. Conține două nuclee ale unui comprimat cu eliberare prelungită, ovale, de culoare albă.

Galsya 24 mg: capsulă roz-portocalie, mărimea 0 el (lungime: 23,8 mm - 24,6 mm), inscripționată cu „G24” pe capac. Conține trei nuclee ale unui comprimat cu eliberare prelungită, ovale, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Galsya este indicat pentru tratamentul simptomatic al demenței Alzheimer, forme ușoare și moderat-severe.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți/Vârșnici

Înainte de inițierea tratamentului

Diagnosticul de demență de tip Alzheimer trebuie pus corect, în conformitate cu ghidurile clinice actuale (vezi pct. 4.4).

Doza inițială

Doza inițială recomandată este de 8 mg/zi timp de 4 săptămâni.

Doza de întreținere

- Tolerabilitatea și dozarea galantaminei trebuie să fie reevaluate în mod periodic, de preferat în cursul primelor trei luni de tratament. După aceea, beneficiul clinic al galantaminei și tolerabilitatea pacientului la tratament trebuie reevaluate în mod regulat, în concordanță cu ghidurile terapeutice actuale. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât beneficiul terapeutic este favorabil și pacientul tolerează tratamentul cu galantamină. Întreruperea tratamentului cu galantamină trebuie luată în considerare atunci când nu se mai evidențiază efect terapeutic sau atunci când pacientul nu tolerează tratamentul.
- Doza de întreținere inițială este de 16 mg/zi, iar pacienții trebuie menținuți pe 16 mg/zi, timp de cel puțin 4 săptămâni.
- O creștere a dozei de întreținere la 24 mg/zi poate fi luată în considerare în mod individual, după evaluarea adecvată a 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 pe zi trebuie luată 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).

Trecerea la Galsya capsule cu eliberare prelungită de la comprimate de galantamină

Se recomandă administrarea aceleiași doze zilnice totale de galantamină. Pacienții care trec la administrarea unei doze unice zilnice, trebuie să utilizeze ultima doză de galantamină comprimate în seara dinaintea începerii tratamentului cu Galsya capsule cu eliberare prelungită, o dată pe zi, dimineața.

Insuficiență renală

Concentrațiile plasmatiche ale galantaminei pot fi crescute la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă.

La pacienții cu clearance-ul creatininei mai mare de 9 ml/min nu este necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 9 ml/min, utilizarea galantaminei este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Valorile plasmatiche ale concentrației de galantamină pot fi crescute la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), având la bază datele de farmacocinetică, se recomandă inițierea tratamentului cu o capsulă cu eliberare prelungită de 8 mg, o dată pe zi, la interval de 48 ore, de preferat dimineața, timp de o săptămână. După aceea, pacienții vor utiliza doza de 8 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. La acești pacienți, doza zilnică nu trebuie să depășească 16 mg.

Utilizarea galantaminei este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh mai mare de 9) (vezi pct 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei.

Tratament concomitent

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

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, nu există indicație de tratament.

Mod de administrare

Galsya capsule cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe zi, dimineața, de preferat împreună cu alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu lichide. Capsulele nu trebuie mestecate sau zdrobite.

La pacienții cu dificultăți la înghițire: capsula poate fi deschisă, iar conținutul poate fi înghițit cu lichid. Conținutul capsulei (nucleele comprimatelor) nu trebuie mestecat sau zdrobit.

Pacientul trebuie să consume o cantitate suficientă de lichide în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Deoarece nu există date disponibile despre utilizarea galantaminei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh mai mare de 9) și la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 9 ml/min), galantamina este contraindicată la acești pacienți. Galantamina este contraindicată la pacienții care au disfuncții semnificative atât renale, cât și hepatice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tipuri de demență

Galsya este indicat pentru pacienții cu formă ușoară până la moderat-severă de demență de tip Alzheimer. Efectul benefic al galantaminei la pacienții cu alte tipuri de demență sau alte forme de deficit de memorie nu a fost demonstrat. În două studii clinice cu durată de doi ani la subiecți cu așa numit deficit cognitiv minor (tipuri ușoare de deficit de memorie, care nu îndeplinesc criteriile demenței de tip Alzheimer), tratamentul cu galantamină nu a demonstrat niciun beneficiu în încetinirea declinului cognitiv, sau 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 grupul cu galantamină și 3/1,022 (0,3%) pacienți la grupul cu placebo. Decesele au avut cauze variate. Aproximativ jumătate dintre decesele din grupul galantaminei au survenit ca rezultat al unor cauze cardiovasculare variate (infarct de miocard, accident vascular cerebral și moarte subită). Relevanța acestei constatări pentru tratamentul pacienților cu demență Alzheimer este necunoscută.

În studiile pe termen lung, randomizate și controlate cu placebo la 2045 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată nu s-a observat o creștere a ratei mortalității în grupul tratat cu galantamină. Rata mortalității în grupul tratat cu placebo a fost semnificativ crescută comparativ cu grupul tratat cu galantamină. Au fost înregistrate 56 decese din 1021 pacienți în grupul tratat cu placebo (5.5%) și 33 decese din 1024 pacienți (3.2%) din grupul tratat cu galantamină (ÎI 95% și risc 0,58 [0,37 – 0,89]; p=0,011).

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

Reacții adverse cutanate grave

La pacienții în tratament cu galantamină au fost raportate reacții cutanate grave (sindrom Stevens Johnson și pustuloză exantematoasă generalizată acută) (vezi pct 4.8). Se recomandă informarea pacienților cu privire la semnele reacțiilor cutanate severe și necesitatea întreruperii tratamentului cu galantamină la prima apariție a erupției cutanate.

Monitorizarea greutății corporale

Pacienții cu boală Alzheimer scad în greutate. Tratamentul cu inhibitori de colinesterază, inclusiv galantamină, este asociat cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului, greutatea pacientului trebuie monitorizată.

Situații care necesită precauție

Similar altor colinomimetice, galantamina se va administra cu prudență în următoarele situații:

Afecțiuni cardiovasculare

Din cauza acțiunii lor farmacologice, colinomimeticele pot avea efecte vagotonice asupra frecvenței cardiace, inclusiv bradicardie și toate tipurile de bloc atrioventricular (vezi pct. 4.8). Riscul potențial poate fi deosebit de important la pacienții cu “boală de nod sinusal” sau cu alte tulburări de conducere supraventriculare sau la cei care utilizează concomitent medicamente care reduc semnificativ frecvența cardiacă, cum sunt digoxina și beta-blocanțele sau pentru pacienții cu o tulburare electrolică necorectată (de exemplu hiperpotasemia, hipopotasemia).

De aceea este necesară prudență la administrarea galantaminei la pacienții cu boli cardiovasculare, de exemplu în perioada imediată post-infarct miocardic, fibrilație atrială nou instalată, bloc cardiac de gradul II sau superior, angină pectorală instabilă sau insuficiență cardiacă congestivă, în special clasa NYHA III-IV. Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc la pacienți care utilizau doze terapeutice de galantamină și cazuri de torsadă a vârfurilor asociate cu supradozele (vezi pct. 4.9). Prin urmare, galantamina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu prelungire a intervalului QTc, la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc sau la pacienții cu boală cardiacă preexistentă relevantă sau cu perturbări electrolitice.

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

Afecțiuni gastrointestinale

Este necesară monitorizarea simptomelor pacienților cu risc crescut de a dezvolta ulcer peptic, de exemplu la cei cu istoric de boală ulceroasă sau la cei predispuși la aceste afecțiuni, inclusiv pacienții care utilizează concomitent medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Utilizarea galantaminei nu este recomandată la pacienții cu obstrucție gastrointestinală sau la cei care sunt în recuperare după o intervenție chirurgicală gastrointestinală.

Afecțiuni neurologice

Au fost raportate convulsii asociate administrării galantaminei (vezi pct. 4.8). Activitatea convulsivantă poate fi, de asemenea, o manifestare a bolii Alzheimer. O creștere a tonusului colinergic poate agrava simptomele parkinsoniene legate de tulburările extrapiramidale (vezi pct. 4.8).

Într-o analiză a studiilor controlate cu placebo la pacienții cu demență Alzheimer tratați cu galantamină au fost observate mai puțin frecvent evenimente cerebrovasculare. (vezi pct. 4.8). Trebuie să se țină seama de acest aspect atunci când se administrează galantamină pacienților cu boli cerebrovasculare.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Colinomimeticele trebuie recomandate cu prudență la pacienții cu istoric de astm bronșic sever sau boală pulmonară obstructivă ori infecții pulmonare active (de exemplu pneumonia).

Tulburări renale și 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.

Intervenții medicale și chirurgicale

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă cu eliberare prelungită, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Din cauza mecanismului său de acțiune, galantamina nu trebuie administrată concomitent cu alte colinomimetice (ca, de exemplu, ambenonium, donezepil, neostigmină, piridostigmină, rivastigimină sau pilocarpină administrată pe cale sistemică). Galantamina are potențialul de a antagoniza efectul medicației anticolinergice. Dacă medicația anticolinergică de tip atropinic trebuie întreruptă brusc, există riscul potențial de exacerbare a efectelor galantaminei. După cum este de așteptat în cazul colinomimeticelor, este posibilă o interacțiune farmacodinamică cu medicamente care reduc semnificativ frecvența cardiacă, cum sunt digoxină, betablocante, unele blocante ale canalelor de calciu și amiodaronă. Prudența este necesară și în cazul medicamentelor cu potențial de apariție a *torsadei vârfurilor*. În asemenea cazuri trebuie recomandată o ECG.

Galantamina, fiind o substanță colinomimetică, este posibil să accentueze relaxarea musculară de tip succinilcolinic în 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 clinic relevante 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 Galsya să fie luat împreună cu alimente, pentru a minimiza efectele secundare colinergice.

Efectul altor medicamente asupra metabolizării galantaminei

Studiile formale de interacțiune au arătat o creștere a biodisponibilității galantaminei cu aproximativ 40% în timpul administrării concomitente de paroxetină (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP2D6) și cu 30% și 12% în timpul tratamentului concomitent cu ketoconazol și, respectiv, eritromicină (ambii inhibitori ai izoenzimei CYP3A4). De aceea, în timpul inițierii tratamentului cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP2D6 (de exemplu chinidina, paroxetina, fluoxetina) sau izoenzimei CYP3A4 (de exemplu ketoconazol sau ritonavir) pacienții pot prezenta o creștere a incidenței reacțiilor secundare colinergice, predominant greață și vărsături. În aceste condiții, în funcție de toleranță, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de întreținere de galantamină (vezi pct. 4.2).

Administrarea memantinei, un antagonist al receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA), în doză de 10 mg o dată pe zi, timp de două zile, urmată de 10 mg de două ori pe zi, timp de 12 zile, nu a avut efect asupra farmacocineticii galantaminei capsule cu eliberare prelungită de 16 mg, administrată o dată pe zi, la starea de echilibru.

Efectul galantaminei asupra metabolismului altor medicamente

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru galantamină nu sunt disponibile date clinice privind sarcinile expuse riscului. Studiile la animale evidențiază toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3). Se recomandă precauție la prescrierea medicamentului la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă galantamina se elimină 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 umane nu a fost evaluat.

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

Galantamina prezintă o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Simptomele includ amețeli și somnolență, în special în timpul primelor săptămâni după inițierea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Tabelul următor reflectă datele obținute cu galantamină în opt studii clinice (N = 6502) controlate cu placebo, dublu-orb, cinci studii clinice deschise (N = 1454), și din rapoarte de după punerea pe piață a medicamentului.

Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost greață (21%) și vărsături (11%). Aceste reacții adverse au apărut mai ales la creșterea dozei, au durat mai puțin de o săptămână în cele mai multe cazuri și la majoritatea pacienților a fost un singur episod. În aceste cazuri poate fi utilă prescrierea de antiemetice și asigurarea unui aport adecvat de lichide.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, placebo-controlat, profilul de siguranță în tratamentul cu doză zilnică unică de galantamină capsule cu eliberare prelungită a fost similar ca frecvență și natură cu cel observat în cazul comprimatelor.

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Sisteme și organe	Frecvența RA			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere a apetitului alimentar	Deshidratare	
Tulburări psihice		Halucinații, depresie	Halucinații vizuale, halucinații auditive	
Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă, amețeli, tremor, cefalee, somnolență, letargie	Parestezii, disgeuzie, hipersomnie, convulsii*, tulburări extrapiramidale	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus	
Tulburări cardiace		Bradicardie	Extrasistole supraventriculare, bloc atrioventricular de gradul I, bradicardie sinusală, palpitații	Bloc atrioventricular total
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială, Eritem facial	
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături, greață	Durere abdominală, durere abdominală superioară, diaree, dispepsie, disconfort abdominal	Eructații	
Tulburări hepatobiliare				Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză	Sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă generalizat

				ă acută, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare	Slăbiciune musculară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, astenie, indispoziție		
Investigații diagnostice		Scădere a greutateii corporale	Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Cădere, leziuni		

* Reacțiile adverse de clasă raportate la medicamentele antidementă de tip inhibitor al acetilcolinesterazei includ convulsii/crize convulsive (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

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Se consideră că semnele și simptomele unui supradozaj semnificativ al galantaminei sunt similare celor cauzate de supradozajul altor colinomimetice. Aceste efecte implică în general sistemul nervos central, sistemul nervos parasimpatic și sinapsele neuromusculare. 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 duce la compromiterea, cu risc vital, a căilor aeriene.

În rapoartele după punerea pe piață a medicamentului, au fost înregistrate: torsada vârfurilor, alungirea intervalului QT, bradicardie, tahicardie ventriculară și scurtă pierdere a stării de conștiință, determinate de ingestia inadecvată de galantamină. Într-un caz a fost cunoscută doza ingerată: 8 comprimate a 4 mg (în total, 32 mg) administrate într-o singură zi.

Alte două cazuri de ingestie accidentală a dozei de 32 mg galantamină (cu greață, vărsături și xerostomie, respectiv greață, vărsături și dureri toracice substernale) și unul de ingestie a dozei de 40 mg galantamină (vărsături) au dus la spitalizare pentru perioadă scurtă, pentru observație, ulterior rezultând recuperare totală. Un pacient cărui i fusese prescrisă doza de 24 mg/zi și care avea istoric de halucinații în ultimii doi ani, a utilizat 24 mg de două ori pe zi, timp de 34 zile și a dezvoltat halucinații, necesitând spitalizare. Un alt pacient, cărui i s-a prescris soluție orală 16 mg/zi, a ingerat din neatenție 160 mg (40 ml) acuzând, la o oră după administrare, hipersudorație, vărsături, bradicardie și aproape sincopă, necesitând tratament spitalicesc. Simptomatologia s-a remis după 24 ore.

Tratament

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

Deoarece strategia de tratament a supradozajului este în continuă evoluție, se recomandă contactarea unui centru de urgență, pentru aflarea ultimelor recomandări de tratament ale supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, medicamente anti-demență, codul ATC: N06DA04.

Mecanism de acțiune

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

Studii clinice

Galsya a fost dezvoltat la început sub formă de comprimate cu eliberare imediată pentru administrare de două ori pe zi. Dozele eficiente de galantamină în aceste studii clinice placebo-controlate cu o durată de 5 luni până la 6 luni au fost de 16 mg, 24 mg și 32 mg/zi. Dintre aceste doze, cele de 16 și 24 mg/zi au fost apreciate a avea cel mai bun raport beneficiu/risc și au fost reținute ca doze de întreținere recomandate. Eficacitatea galantaminei a fost demonstrată folosind măsurarea rezultatelor care evaluează cele trei complexe majore de simptome ale bolii și o scală globală: ADAS-Cog/11 (măsurarea funcției cognitive pe bază de performanță), DAD și Inventarul-ADCS-ADL (măsurători ale activităților zilnice de bază și instrumentale), Inventarul Neuropsihiatric (o scală care măsoară tulburările de comportament) și CIBIC-plus (o evaluare globală făcută de un medic și pe baza unui interviu clinic cu pacientul și însoțitorul).

Analiza combinată a pacienților care răspund la tratament pe baza unei ameliorări de cel puțin 4 puncte în ADAS-Cog/11 comparativ cu valoarea inițială și CIBIC-plus neschimbat + ameliorat (1-4) și scorul DAD/ADL neschimbat + ameliorat (vezi tabelul de mai jos).

Tratament	Cel puțin 4 puncte îmbunătățire față de valoarea inițială în ADAS-Cog/11 și CIBIC-plus nemodificat + 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 care au răspuns	Comparația cu placebo		n	n (%) pacienți care au răspuns	Comparația cu placebo	
			Dif (95% ÎÎ)	Valoarea p [†]			Dif (95% ÎÎ)	Valoarea p [†]
ITT clasic								
Placebo	422	21 (5,0)			273	18 (6,6)		
Gal 16 mg/zi					266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24 mg/zi	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
Trad. LOCF*								
Placebo	412	23 (5,6)			261	17 (6,5)		
Gal 16 mg/zi					253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg/zi	399	58 (14,5)	8,9 (5,13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001
* ITT: Intent To Treat †Test CMH al diferenței față de placebo *LOCF: Ultima observație urmărită prospectiv								

Eficacitatea galantaminei capsule cu eliberare prelungită a fost studiată într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, GAL-INT-10, folosind o treaptă de 4 săptămâni în escaladarea dozelor, un regim flexibil de dozaj de 16 mg/zi sau 24 mg/zi, pe o durată de tratament de 6 luni. Comprimate cu eliberare imediată de galantamină au fost adăugate ca un braț de control pozitiv. Eficacitatea a fost evaluată folosind scalele ADAS-Cog/11 și CIBIC-plus drept criterii primare compuse de eficacitate și scalele ADCS-ADL și NPI drept criterii finale secundare. Galantamină capsule cu eliberare prelungită (Gal-PR) au demonstrat ameliorări semnificative statistic în scorul ADAS-Cog/11 comparativ cu placebo, dar nu au fost diferite statistic în scorul CIBIC-plus comparativ cu placebo. Rezultatele pe scala ADCS-ADL au fost, statistic semnificativ, mai bune comparativ cu placebo la săptămâna 26.

Analiza combinată a pacienților care au răspuns în săptămâna 26 pe baza unei ameliorări de cel puțin 4 puncte față de valoarea inițială în ADAS-Cog/11, scorul total ADL nemodificat + ameliorat (≥ 0) și nici o deteriorare în Scorul CIBIC-plus (1-4) (vezi tabelul de mai jos).

GAL-INT-10	Placebo (n = 245)	GAL-IR* (n = 225)	GAL-PR** (n = 238)	Valoarea-p (GAL-PR** vs. Placebo)
Răspuns compus: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

* Comprimate cu eliberare imediată

** Capsule cu eliberare prelungită.

Demența vasculară sau boala Alzheimer și boală cerebrovasculară concomitentă

Rezultatele unui studiu de 26 săptămâni, dublu orb, placebo-controlat, în care au fost incluși pacienți cu demență vasculară și cu boală Alzheimer și boală cerebrovasculară concomitentă (“demență mixtă”), indică faptul că efectul simptomatic al galantaminei se menține la pacienții cu boală Alzheimer și boală cerebrovasculară concomitentă (vezi pct. 4.4). Într-o analiză de subgrup post-hoc, nu s-au observat efecte clinice semnificative statistic în subgrupul pacienților care prezentau numai demență vasculară.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Galantamina este un produs alcalin cu o constantă de ionizare (pK_a 8,2). Este slab lipofilică și are un coeficient de divizare ($\log P$) între n-octanol și soluție tamponată ($pH=12$) de 1,09. Solubilitatea în apă ($pH=6$) este de 31 mg/ml. Galantamina are trei centre chirale: S, R, S fiind forma care apare în mod natural. Galantamina este metabolizată parțial la nivelul diferiților citocromi, în special de izoenzimele CYP2D6 și de CYP3A4. Unii dintre metaboliții formați în timpul degradării galantaminei s-a demonstrat că sunt activi *in vitro* dar nu au efect *in vivo*.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a galantaminei este mare, $88,5 \pm 5,4$ %. Capsulele cu eliberare prelungită de Galsya sunt bioechivalente cu comprimatele cu eliberare imediată administrate de două ori pe zi, în ceea ce privește ASC_{24h} și C_{min} . Valoarea C_{max} este atinsă după 4,4 ore și este cu aproximativ 24% mai mică decât cea a comprimatelor. Alimentele nu au un efect semnificativ asupra ASC pentru capsulele cu eliberare prelungită. C_{max} a crescut cu aproape 12 % și T_{max} a crescut cu aproximativ 30 de minute când capsula a fost administrată după ingestia de alimente. Totuși, este puțin probabil ca aceste modificări să fie clinic semnificative.

Distribuție

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

Metabolizare

Până la 75% din galantamină este eliminată prin metabolizare. Studii *in vitro* indică faptul că izoenzima CYP2D6 este implicată în formarea O-desmetilgalantaminei și izoenzima CYP3A4 este implicată în formarea N-oxidgalantaminei. Valorile de excreție ale radioactivității totale în urină și materiile fecale nu au

fost diferite între metabolizatorii lenți și cei rapizi (prin izoenzima CYP2D6). În plasma metabolizatorilor lenți și rapizi, galantamina neschimbată și glucuronidul său sunt răspunzători pentru cea mai mare parte din radioactivitatea mostrei. Nici unul dintre metabolizatorii activi ai galantaminei (norgalantamina, O-desmetilgalantamina și O-desmetilnorgalantamina) 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 repetate, dar nu a reprezentat mai mult de 10% din concentrațiile de galantamină. Studiile *in vitro* au indicat că potențialul inhibitor al galantaminei în ceea ce privește formele principale ale citocromului P450 uman este foarte scăzut.

Eliminare

Concentrația plasmatică a galantaminei scade bi-exponențial, cu un timp de înjumătățire final în jur de 8-10 ore la subiecții sănătoși. După administrarea orală la populația țintă, clearance-ul tipic este de aproximativ 200 ml/min, cu o variabilitate de la un subiect la altul de 30%, așa cum derivă dintr-o analiză populațională a comprimatelor cu eliberare imediată. Șapte zile după o doză orală unică de 4 mg de ³H-galantamină, 90-97% din radioactivitate este regăsită în urină și 2,2-6,3% în materiile fecale. După administrare 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.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica galantaminei din capsulele cu eliberare prelungită este proporțională cu doza în plaja de doze studiate de 8 mg până la 24 de mg la grupurile de vârstnici și tineri.

Caracteristici la pacienții cu boală Alzheimer

Datele obținute din studiile clinice indică concentrații plasmatiche ale galantaminei mai mari cu 30-40% la pacienții cu Alzheimer, decât la subiecții tineri sănătoși, în primul rând din cauza vârstei înaintate și reducerii funcției renale. Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul la subiecții femeii este cu 20% mai scăzut comparativ cu bărbații, Clearance-ul galantaminei la metabolizatorii lenți pentru izoenzima CYP2D6 este cu aproape 25% mai scăzut decât la metabolizatorii rapizi, dar nu s-a observat o bimodalitate în populație. De aceea, statusul metabolic al pacientului nu este considerat relevant din punct de vedere clinic în populația generală.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica galantaminei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) a fost comparabilă cu farmacocinetica la persoanele sănătoase. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC și timpul de înjumătățire la eliminare al galantaminei au crescut cu aproximativ 30% (vezi pct 4.2).

Interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice

Nu s-au observat nici un fel de corelații aparente între concentrațiile plasmatiche medii și parametrii de eficacitate (de exemplu modificări în ADAS-Cog/11 și CIBIC-plus la luna a 6-a), în studii extinse de fază III cu o schemă de dozaj de 12 și 16 mg, de două ori pe zi.

Concentrațiile plasmatiche la pacienții care au avut sincope au fost la aceleași valori, similar celorlalți pacienți, la aceeași doză.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu evidențiază un risc deosebit pentru om, altele decât cele anticipate din efectul farmacodinamic al galantaminei. Această presupunere are la bază studiile convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate la doze multiple, genotoxicitate și potențial carcinogen.

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 femelele însărcinate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Laurilsulfat de sodiu
Copolimer metacrilat de amoniu (tip B)
Hipromeloză
Carbomeri
Hidroxiopropilceluloză
Stearat de magneziu
Talc

Învelișul capsulei de 8 mg

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Cerneală neagră:
Shelac
Propilenglicol
Soluție concentrată de amoniu
Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu

Învelișul capsulei de 16 mg și 24 mg

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Cerneală neagră:
Shelac
Propilenglicol
Soluție concentrată de amoniu
Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blister din OPA-Al-PVC/Al: 2 ani
Blister din PVC-PE-PVDC/Al: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blister (OPA-Al-PVC/Al sau PVC-PE-PVDC/Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 și 100 capsule cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8710/2016/01-18
8711/2016/01-18
8712/2016/01-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023