

BAŞVURU SAHİBİ	ÜRÜNÜN ADI
Johnson & Johnson Sihhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti	REMINYL 8, 16, 24 mg Uzatılmış Sahımlı Kapsül
ÜRETİM YERİ	REFERANS
Janssen-Cilag S.p.A. Latina, İtalya	Tip II Varyasyon – Ağustos 2015 EUI

1.3. Ürün Bilgisi

BAŞVURU SAHİBİ	ÜRÜNÜN ADI
Johnson & Johnson Sihhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti	REMINYL 8, 16, 24 mg Uzatılmış Sahımlı Kapsül
ÜRETİM YERİ	REFERANS
Janssen-Cilag S.p.A. Latina, İtalya	Tip II Varyasyon – Ağustos 2015 EUI

1.3.1. KÜB, Ambalaj, Etiket ve Kullanma Talimatı

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMINYL 8 mg uzatılmış salımlı kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı kapsül, 8 mg galantamine eşdeğer (galantamin hidrobromür) içerir.

Yardımcı maddeler:

53,58 mg sükröz içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı kapsül.

Beyaz ve beyaza yakın renkte tanecikler içeren, üzerinde "G8" baskısı bulunan, 4 numara büyüklüğünde, beyaz opak sert jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REMINYL, hafif ve orta şiddette Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisinde serebrovasküler hastalık ile ilişkili hafif ve orta şiddetli Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler/Yaşlılar

Tedaviye başlamadan önce

Muhtemel Alzheimer tipi demans tanısı güncel klinik kılavuzlara göre uygun şekilde doğrulanmalıdır (*bkz. Bölüm 4.4*).

Başlangıç dozu

Önerilen başlangıç dozu 4 hafta süreyle günde 8 mg'dır.

İdame dozu

- Başlangıçtaki idame dozu günde 16 mg'dır ve hastalar en az 4 hafta süreyle günde 16 mg kullanmalıdır.
- Galantamin toleransı ve dozu, tercihen tedaviye başlandıktan sonra üç ay içerisinde, düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir. Bunun ardından, galantaminin klinik yararı ve hastanın tedaviye toleransı güncel klinik kılavuzlara uygun olarak düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir. Terapötik yarar sağlandığı ve hasta galantamin tedavisini tolere ettiği sürece idame tedavisine devam edilebilir. Terapötik etkinliğe dair belirtiler sürmediğinde veya hastanın tedaviyi tolere etmemesi halinde galantamin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.
- Klinik yarar ve tolerabilitenin değerlendirilmesi dahil olmak üzere uygun değerlendirmeden sonra idame dozunun günde 24 mg'a çıkarılması bireysel temelde düşünülmelidir.
- Günde 24 mg doza yanıt artışı göstermeyen ya da tolerabilite sorunu olan hastalarda dozun günde 16 mg'a düşürülmesi düşünülmelidir.
- Klinik fayda ve tolere edilebilirliğin değerlendirilmesi dahil olmak üzere uygun değerlendirme sonrasında bireysel bazda 24 mg / gün maksimum idame dozuna artış düşünülmelidir.

Tedavinin bırakılması

Tedavinin aniden kesilmesinin ardından rebound etki görülmez (örneğin cerrahiye hazırlık sırasında).

REMINYL oral solüsyondan REMINYL uzatılmış salımlı kapsüllere geçiş

Hastalara aynı toplam günlük galantamin dozunun uygulanması tavsiye edilir. Günde bir kez rejimine geçiş yapan hastalar son REMINYL oral solüsyon dozunu akşam almalı ve ertesi sabah günde bir kez REMINYL uzatılmış salımlı kapsüllere başlamalıdır.

Eşzamanlı tedavi

Güçlü CYP2D6 ya da CYP3A4 inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda doz azaltılması düşünülmelidir (*bkz. Bölüm 4.5*).

Uygulama şekli:

REMINYL uzatılmış salımlı kapsül, günde tek doz olmak üzere sabahları ve tercihen yemekle birlikte alınmalıdır. Kapsüller bütün olarak bir miktar sıvıyla yutulmalıdır. Kapsüller çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. Tedavi süresince hastanın yeterli miktarda sıvı alması sağlanmalıdır (*bkz. Bölüm 4.8*).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Orta derecede veya şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda galantaminin plazma konsantrasyonları yükselebilir (*bkz. Bölüm 5.2*).

- Kreatinin klerensi 9 ml/dk veya daha yüksek olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 9 ml/dk'nın altında hastalarda galantamin kullanımı kontrendikedir. (*bkz. Bölüm 4.3*).
- Farmakokinetik modellemeye dayanarak, orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh puanı 7-9) dozlamaya bir hafta süreyle, iki günde bir 8 mg uzatılmış salımlı kapsül alınarak başlanması ve dozun tercihen sabahları alınması önerilmektedir. Bunun ardından hastalar dört hafta süreyle günde 8 mg ile tedaviye devam etmelidir. Bu hastalarda günlük doz 16 mg'ın üzerine çıkmamalıdır. Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh puanı 9'un üzerinde) galantamin kullanımı kontrendikedir. (*bkz. Bölüm 4.3*). Hafif derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Galantaminin pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

REMINYL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda.
- Kreatinin klerensi 9 ml/dk'nın altında olan hastalarda ve ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh puanı 9'un üzerinde) olan hastalarda galantamin kullanımına ilişkin hiçbir veri bulunmadığından, galantamin bu popülasyonlarda kontrendikedir.

Hem böbrek hem de karaciğer fonksiyon bozukluğu belirgin olan hastalarda galantamin kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Demans tipleri

REMINYL, hafif ve orta şiddette Alzheimer tipi demansı olan hasta için endikedir. Galantaminin diğer demans tipleri ya da bellek bozukluğu tiplerine sahip hastalardaki yararı gösterilmemiştir. Hafif bilişsel bozukluğu (Alzheimer tipi demans kriterlerini karşılamayan daha hafif bellek bozukluğu tipleri) olan kişilerde 2 yıl boyunca yürütülen 2 klinik çalışmada, galantamin tedavisi bilişsel fonksiyonlarda azalmayı yavaşlatma veya klinik olarak demansa dönüşümü azaltma bakımından herhangi bir yarar göstermekte başarısız olmuştur. Galantamine grubunda mortalite plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur: galantamin alan hastalarda 14/1026 (%1.4) ve plasebo alan hastalarda 3/1022 (%0.3). Ölümler çeşitli nedenlere bağlı olarak gerçekleşmiştir. Galantamin grubundaki ölümlerin yaklaşık yarısı çeşitli vasküler nedenlerden kaynaklanmış gibi görünmektedir (miyokard enfarktüsü, inme ve ani ölüm). Bu bulgunun Alzheimer tipi demansı olan hastaların tedavisi açısından önemi bilinmemektedir.

Hafif ve orta derecede Alzheimer hastalığı olan 2045 hastada yürütülen uzun süreli, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada galantamin grubunda mortalite artışı gözlenmemiştir. Plasebo grubundaki mortalite oranı galantamin grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Plasebo alan hastalarda 56/1021 (%5.5) ölüm ve galantamin alan hastalarda 33/1024 (%3.2) ölüm gerçekleşmiştir (tehlike oranı ve %95 güven aralıkları 0.58 [0.37 – 0.89]; p=0.011).

Alzheimer tipi demans tanısı, güncel rehberler doğrultusunda, deneyimli bir hekim tarafından konulmalıdır. REMINYL tedavisi hekim gözetimi altında yapılmalıdır ve yalnızca hastanın ilaç alımını düzenli olarak izleyecek, bakım veren biri mevcutsa başlatılmalıdır.

Ciddi deri reaksiyonları

REMINYL alan hastalarda, ciddi deri reaksiyonları (Stevens - Johnson sendromu ve akut jeneralize ekzantematöz püstülozis) rapor edilmiştir. Hastaların ciddi deri reaksiyonlarının işaretleri hakkında bilgilendirilmesi tavsiye edilir ve deri döküntüsü ilk kez görüldüğünde REMINYL kullanımına devam edilmemelidir.

Kilo takibi

Alzheimer Hastalığı olan hastalar kilo kaybederler. Galantamini de içeren kolinesteraz inhibitörleri bu hastalarda kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi sırasında hastanın kilosu izlenmelidir.

Dikkatli olunmasını gerektiren durumlar

Diğer kolinomimetiklerde olduğu gibi, aşağıdaki durumlarda galantamin verilirken dikkatli olunmalıdır:

Kardiyovasküler Bozukluklar:

Farmakolojik etkileri nedeniyle kolinomimetikler kalp atım hızı üzerinde vagotonik etkiye sahip olabilirler (örn. bradikardi). Bu etki potansiyeli “hasta sinüs sendromu” ve diğer supraventriküler kalp iletim bozuklukları olan ya da eşzamanlı olarak digoksin ve beta bloker gibi kalp atım hızını önemli ölçüde düşüren ilaçlar alan ya da düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hiperkalemi, hipokalemi) olan hastalarda özellikle önemli olabilir.

Bu sebeple miyokard enfarktüsünden hemen sonraki periyotta olan, yeni başlayan atriyal fibrilasyonu, ikinci dereceden veya daha üstü kalp bloğu, unstabil anjina pectoris veya konjestif kalp yetmezliği (özellikle NYHA grup III – IV) gibi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalara galantamin uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Alzheimer tipi demansı olan ve galantamin ile tedavi edilen hastalarda yürütülen plasebo kontrollü çalışmaların birleşik bir analizinde belirli kardiyovasküler advers olayların görülme sıklığında artış gözlenmiştir (*bkz. Bölüm 4.8*).

Gastrointestinal Bozukluklar:

Halen nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) alan hastalar dahil olmak üzere, ülser hikayesi olan ya da bu gibi durumlara yatkınlığı olan kişiler gibi peptik ülser gelişme riski yüksek olan hastalar belirtiler açısından izlenmelidir. Gastrointestinal obstrüksiyonu olan ya da gastrointestinal cerrahi sonrası iyileşme döneminde olan hastalarda REMINYL kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Nörolojik Bozukluklar:

Galantamin ile nöbetler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Nöbet aktivitesi Alzheimer hastalığının bir belirtisi de olabilir. Seyrek olarak kolinerjik tonusun artması Parkinson tipi semptomları kötüleştirebilir. Alzheimer tipi demansı olan ve galantamin ile tedavi edilen hastalarda yürütülen plasebo kontrollü çalışmaların birleşik bir analizinde serebrovasküler olaylar yaygın olmayan şekilde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum serebrovasküler hastalığı rahatsızlığı olan hastalara galantamin uygulanırken göz önüne alınmalıdır.

Solunum, göğüs ve mediastin bozuklukları:

Kolinomimetikler, şiddetli astım ya da obstrüktif akciğer hastalığı veya aktif pulmoner enfeksiyonu (örn., pnömoni) olan hastalara dikkatle reçetelenmelidir.

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları:

İdrar yolu obstrüksiyonu olan ya da mesane cerrahisinin iyileşme dönemindeki hastalarda REMINYL kullanımı önerilmez.

Cerrahi ve tıbbi prosedürler:

Galantamin, bir kolinomimetik olarak, anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşemesini özellikle psödokolinesteraz eksikliği olan kişilerde artırabilir.

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**Farmakodinamik etkileşimler**

Etki mekanizması nedeniyle galantamin diğer kolinomimetiklerle (ambenonyum, donepazil, neostigmin, piridostigmin, rivastigmin veya sistemik uygulanan pilokarpin gibi) birlikte verilmemelidir. Galantamin antikolinerjik ilaçların etkisini antagonize etme potansiyeline sahiptir. Atropin gibi antikolinerjik bir ilaç aniden kesilirse, galantaminin etkisinin artması yönünde potansiyel bir risk mevcuttur. Kolinomimetikler ile bekleneceği gibi, kalp atım hızını belirgin biçimde düşüren ilaçlar ile (örn. digoksin, beta blokerler, belirli kalsiyum kanal blokerleri ve amiadoron) farmakodinamik bir etkileşim mümkündür. *Torsades de pointes*'e yol açma potansiyeline sahip olan ilaçlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu gibi durumlarda EKG düşünülmelidir.

Bir kolinomimetik olarak galantamin, anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşemesini özellikle psödokolinesteraz eksikliği olan kişilerde artırabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Galantaminin eliminasyonunda birçok metabolik yol ve renal atılım rol oynamaktadır. Klinik önem taşıyan etkileşimlerin olasılığı düşüktür. Fakat bireysel olgularda anlamlı etkileşimlerin görülmesi klinik olarak anlamlı olabilir.

Yiyeceklerle birlikte alınması galantaminin emilim hızını yavaşlatır fakat emilim miktarını değiştirmez. Kolinerjik yan etkileri en aza indirmek için REMINYL'in yiyeceklerle birlikte alınması önerilir.

Galantaminin metabolizmasını etkileyen diğer tıbbi ürünler

Resmi ilaç etkileşim çalışmaları, galantaminin biyoyararlanımının paroksetin (güçlü bir CYP2D6 inhibitörü) ile birlikte uygulandığında yaklaşık %40 ve ketokonazol ve eritromisin (her ikisi de CYP3A4 inhibitörüdür) ile birlikte uygulandığında %30 ve %12 arttığını göstermiştir.

Bu nedenle, güçlü CYP2D6 (örn., kinidin, paroksetin veya fluoksetin) ve CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol veya ritonavir) ile tedaviye başlandığında, hastalarda çoğunlukla bulantı ve kusma gibi kolinerjik istenmeyen reaksiyonların görülme sıklığında görülebilir. Bu gibi durumlarda, tolere edilebilirliğe bağlı olarak, REMINYL idame dozunun düşürülmesi düşünülebilir (*bkz. Bölüm 4.2*).

Bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantin, 2 gün süresince günde bir kez 10 mg dozu takiben, 12 gün süresince günde 2 kez 10 mg dozda uygulandığında, günde bir kez 16 mg uzatılmış salımlı REMINYL kapsülleri şeklinde uygulanan galantaminin kararlı durum farmakokinetik değerleri üzerinde hiçbir etkiye yol açmamıştır.

Galantaminin diğer tıbbi ürünlerin metabolizmalarına etkisi

REMINYL'in terapötik dozlarının (günde 24 mg) digoksin kinetiği üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır ancak farmakodinamik etkileşimler görülebilir (*Ayrıca bkz. Bölüm 4.5*).

REMINYL'in terapötik dozlarının (günde 24 mg) varfarinin kinetiği ve protrombin zamanı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

REMINYL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli bilgi mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Galantamin için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar reproduktif toksisiteyi göstermiştir (*bkz. Bölüm 5.3*).

Laktasyon dönemi

Galantaminin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir ve emziren kadınlarda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, galantamin alan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

REMINYL'in insanlarda fertilite üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Galantamin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif ile orta arasında değişen bir etkiye sahiptir. Özellikle tedaviye başladıktan sonra ilk birkaç haftada görülen semptomlar baş dönmesi ve uyku halini içerir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tablo sekiz plasebo-kontrollü, çift-kör klinik çalışma (N=6,502), beş açık etiketli klinik çalışma (N=1,454) ve pazarlama sonrası spontan raporlarda REMINYL ile elde edilen verileri yansıtmaktadır. En sık görülen advers reaksiyonlar olan bulantı (%21) ve kusma (%11) daha çok titrasyon dönemlerinde gözlenmiş, çoğu vakada bir haftadan kısa süre içerisinde sonlanmış ve hastaların çoğunda sadece bir olay görülmüştür. Anti-emetik kullanımı ve yeterli sıvı alımı bu durumlarda yararlı olabilir.

Sıklık hesaplamaları şöyledir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyonların Sıklığı			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık (Hipersensitivite)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştahta azalma,	Dehidratasyon	
Psikiyatrik hastalıklar		Halüsinasyonlar, depresyon	Görsel halüsinasyonlar, işitsel halüsinasyonlar	
Sinir sistemi hastalıkları		Senkop, baş dönmesi, tremor, baş ağrısı, somnolans, letarji	Parestezi, tat duyusunda bozukluk, aşırı uyku, nöbetler*	
Göz hastalıkları			Bulanık görme	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Kulak çınlaması (tinnitus)	
Kardiyak hastalıklar		Bradikardi	Supraventriküler ekstrasistoller, 1.derece atriyoventriküler blok, sinüs bradikardi, palpasyonlar	
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon	Hipotansiyon, kan hücumuna bağlı olarak ciltte kızarma	

Gastrointestinal hastalıklar	Kusma, bulantı	Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, diyare, dispepsi, midede rahatsızlık, abdominal rahatsızlık	Öğürmek	
Hepato-bilier hastalıklar				Hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Aşırı terleme (hiperhidroz)	Stevens - Johnson sendromu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, eritema multiforme
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas spazmları	Kaslarda güçsüzlük	
Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar		Yorgunluk, asteni, kırıklık		
Araştırmalar		Kiloda azalma	Hepatik enzimlerde yükselme	
Yaralanma		Düşme, laserasyon		

*Asetilkolinesteraz inhibitörü tipi antidemans ilaçlar ile bildirilen sınıf etkileri konvülsiyonları/nöbetleri içerir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

REMINYL'in belirgin doz aşımına ait belirti ve bulgularının diğer kolinomimetiklerin doz aşımına benzer olması beklenir. Bu etkiler genellikle merkezi sinir sistemini, parasempatik sinir sistemini ve nöromüsküler bağlantıyı kapsar. Kas güçsüzlüğü ve fasikülasyonlara ek olarak kolinerjik kriz bulgularının bazıları ya da tümü gelişebilir: Şiddetli bulantı, kusma, gastrointestinal kramp, tükürük ve gözyaşı salgısının artması, idrar yapma ve defekasyon, terleme, bradikardi, hipotansiyon, kollaps ve konvülsiyonlar. Trakeal hipersekresyon ve bronkospazmlarla birlikte artan kas güçsüzlüğü yaşamı tehdit edici hava yolu tıkanıklığına yol açabilir.

Pazarlama sonrası raporlarda, REMINYL'in yanlışlıkla aşırı dozda alınması ile bağlantılı olarak *Torsade de Pointes*, QT uzaması, bradikardi, ventriküler taşikardi ve kısa süreli bilinç kaybı bildirilmiştir.

İki ayrı vakada 32 mg'ın (bulantı, kusma ve ağız kuruluğu; bulantı, kusma ve substernal göğüs ağrısı) ve bir vakada 40 mg'ın (kusma) yanlışlıkla alınması, hastaların gözlem için hastaneye yatırılmalarına yol açmış ve tam iyileşme sağlanmıştır. Günde 24 mg reçetelenmiş olan ve son iki yıldır devam eden halüsinasyon hikayesi olan bir hasta yanlışlıkla 34 gün süreyle günde iki defa 24 mg almış ve halüsinasyonlar nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. Günde 16 mg oral solüsyon reçetelenmiş olan bir başka hasta ise yanlışlıkla 160 mg (40 ml) almış ve bir saat sonra terleme, kusma, bradikardi ve bayılma hissi nedeniyle hastane tedavisine gereksinim duymuştur. Belirtiler 24 saat içinde düzelmiştir.

Tedavi

Her doz aşımı olgusunda olduğu gibi, genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Şiddetli olgularda atropin gibi antikolinerjikler, kolinomimetikler için genel bir antidot olarak kullanılabilir. Başlangıç dozu olarak intravenöz uygulama yolu ile 0,5-1,0 mg önerilir ve sonraki dozlar klinik yanıtı göre ayarlanır.

Doz aşımına ait tedavi stratejileri sürekli geliştiğinden doz aşımı tedavisindeki son önerileri saptamak için bir zehir kontrol merkezine başvurulması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidemans ilaçları

ATC kodu: N06D A04

Etki Mekanizması

Tersiye bir alkaloid olan galantamin, asetilkolinesterazın seçici, yarışmalı ve geri dönüşlü bir inhibitördür. Ayrıca galantamin, asetilkolinin nikotik reseptörler üzerindeki intrinsik etkisini muhtemelen reseptörün allosterik bir bölgesine bağlanarak artırır. Bunun sonucunda Alzheimer tipi demansı olan hastalarda kolinerjik sistemde aktivite artışıyla ilişkili olarak bilişsel fonksiyonda iyileşme sağlanabilir.

Klinik çalışmalar

Beş-altı ay süren plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda etkili olan galantamin dozları günde 16, 24 ve 32 mg'dır. Günde 16 ve 24 mg dozların en iyi yarar/risk oranına sahip olduğu belirlenmiş ve bu dozlar, idame dozlar olarak önerilmiştir. Galantaminin etkinliği hastalığın üç majör semptom kompleksini değerlendiren sonuç ölçütleri ve bir global ölçek kullanılarak gösterilmiştir: ADAS-cog (performansa dayalı bir bilişsel fonksiyon ölçütü), DAD ve ADCS-ADL-Envanteri (temel ve enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri ölçümleri) CIBIC-plus (hasta ve bakım veren kişi ile yapılan klinik görüşmeye dayalı olan ve bağımsız bir hekim tarafından yapılan global bir değerlendirme), ve Nöropsikiyatrik Envanter (NPI, davranış bozukluklarını ölçen bir ölçek).

ADAS-Cog/11'de başlangıca göre en az 4 puan iyileşme ve değişmemiş + iyileşmiş CIBIC-plus (1-4) ve değişmemiş + iyileşmiş DAD/ADL skoruna dayanan birleşik yanıt veren hasta analizi. Bkz. aşağıdaki Tablo.

Tedavi	ADAS-Cog/11'de başlangıca göre en az 4 puan iyileşme ve CIBIC-plus'da Değişiklik Yok+İyileşme Var							
	DAD'da ≥ 0 değişiklik GAL-USA-1 ve GAL-INT-1 (6. Ay)				ADCS/ADL Envanterinde ≥ 0 Değişiklik GAL-USA-10 (5. Ay)			
	N	Yanıt veren hasta sayısı, n (%)	Plasebo ile karşılaştırma		N	Yanıt veren hasta sayısı, n (%)	Plasebo ile karşılaştırma	
Fark (%95 GA)			p-değeri†	Fark (%95 GA)			p-değeri†	
Klasik ITT#								
Plasebo	422	21 (5.0)	-	-	273	18 (6.6)	-	-
Gal 16 mg/gün	-	-	-	-	266	39 (14.7)	8.1 (3, 13)	0.003
Gal 24 mg/gün	424	60 (14.2)	9.2 (5, 13)	<0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3, 14)	0.002
Geleneksel LOCF*								
Plasebo	412	23 (5.6)	-	-	261	17 (6.5)	-	-
Gal 16 mg/gün	-	-	-	-	253	36 (14.2)	7.7 (2, 13)	0.005
Gal 24 mg/gün	399	58 (14.5)	8.9 (5, 13)	<0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4, 15)	0.001

ITT: Tedavi Amaçlı.

† Plaseboya göre farkın CMH testi.

* LOCF: Son Gözlemin İleri Taşınması.

Vasküler demans veya Alzheimer hastalığı ile birlikte serebrovasküler hastalık

Vasküler demanslı hastaların ve Alzheimer hastalığıyla eş zamanlı serebrovasküler hastalığı (“mikst demans”) olan hastaların dahil edildiği 26 haftalık çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmanın sonuçları galantaminin semptomatik etkisinin Alzheimer hastalığıyla birlikte serebrovasküler hastalığı olan hastalarda korunduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bir posthoc alt grup analizinde, sadece vasküler demansı olan hasta alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı hiçbir etki gözlenmemiştir. Muhtemel vasküler demanslı hastalarda yürütülen 26 haftalık ikinci bir plasebo-kontrollü çalışmada galantamin tedavisinin hiçbir klinik faydası gösterilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Galantamin iyonlaşma sabitine (pKa 8.2) sahip, alkali yapıda bir bileşiktir. Hafifçe lipofiliktir ve n-oktanol/tampon solüsyonundaki (pH 12) dağılım (partisyon) katsayısı (Log P) 1.09'dur. Suda çözünen kısmı (pH 6) 31 mg/ml'dir. Galantamin üç kiral merkeze sahiptir. S, R, S-formu doğal yolla oluşan formdur. Galantamin başlıca CYP2D6 ve CYP3A4 olmak üzere çeşitli sitokrom enzimleri ile kısmen metabolize edilir. Galantaminin degradasyonu sırasında oluşan metabolitlerden bazılarının *in vitro* koşullarda aktif olduğu ancak *in vivo* hiçbir öneminin olmadığı gösterilmiştir.

Emilim

Oral solüsyon alındıktan sonra emilim hızlıdır ve t_{max} yaklaşık 1 saattir. Galantaminin mutlak oral biyoyararlanımı yüksektir (%88,5 ± 5.4). Galantaminin yemekler ile birlikte oral alımı emilim hızını yavaşlatır ve (C_{maks} 'ı yaklaşık %25 düşürür) ancak absorbe olan miktar değişmez (EAA).

Dağılım

Ortalama dağılım hacmi 175 litredir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%18).

Biyotransformasyon

Uygulanan galantamin dozunun %75 kadarı metabolizma yoluyla elimine edilir. *İn vitro* çalışmalar CYP2D6'nın O-desmetilgalantamin oluşumunda ve CYP3A4'ün N-oksit

galantamin oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. Toplam radyoaktivitenin idrar veya feçes ile atılma düzeyleri CYP2D6 metabolizması yavaş ve hızlı olan kişiler arasında farklı bulunmamıştır.

Yavaş ve hızlı metabolize edicilerin plazmasındaki radyoaktivite numunesi çoğunlukla değişmemiş galantamin ve glukuronidinden oluşmaktadır.

Tek doz sonrası yavaş ve hızlı metabolize edicilerin plazmasında, galantaminin aktif metabolitlerinden (norgalantamin, O-desmetilgalantamin ve O-desmetil-norgalantamin) hiçbiri, konjuge olmamış formlarında tespit edilememiştir. Norgalantamin çoklu dozlama sonrası hastaların plazmasında tespit edilebilmiş ancak galantamin seviyelerinin %10'undan fazlasını oluşturmamıştır. *In vitro* çalışmalar insan sitokrom P450 sisteminin majör formlarının galantamin tarafından inhibe edilme potansiyelinin çok düşük olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon

Galantaminin plazma konsantrasyonu bi-eksponansiyel şekilde azalır ve sağlıklı kişilerde terminal yarılanma ömrü 7-8 saattir. Popülasyon analizine göre hedef popülasyonda tipik oral klerens yaklaşık 200 ml/dak ve kişiler arası değişkenlik %30'dur. 4 mg oral tek doz ³H-galantamininden yedi gün sonra, radyoaktivitenin % 90 - 97'si idrardan, % 2,2 - 6,3'ü ise feçesten elde edilmiştir. İntravenöz infüzyon ve oral uygulamadan sonra, dozun % 18 - 22'si, 24 saat içinde, değişmemiş galantamin olarak idrarla atılmıştır. Renal klerens 68.4 ± 22.0 ml/dak'dır ve toplam plazma klerensinin % 20 - 25'ine karşılık gelir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Galantaminin farmakokinetiği günde iki defa 4-16 mg doz aralığında doğrusaldır. Günde iki kez 12 mg veya 16 mg alan hastalarda 2-6. aylar arasında galantamin birikimi gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş

Klinik çalışmalarda hastalardan elde edilen veriler galantaminin plazma konsantrasyonlarının Alzheimer hastalığı olan hastalarda sağlıklı genç deneklere göre % 30-40 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yaşın veya ırkın galantamin klerensi üzerinde önemli hiçbir etkisi saptanmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, kadın hastalarda klerens erkeklere kıyasla %20 daha düşüktür. CYP2D6 metabolizması yavaş olan kişilerde

galantamin klerensi hızlı olan kişilere göre yaklaşık %25 daha düşüktür ancak popülasyonda bimodalite gözlenmez. Dolayısıyla, hastanın metabolik durumunun genel popülasyon açısından klinik önem taşımadığı kabul edilir.

Özel Popülasyonlar

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde yürütülen bir çalışmada gözleendiği gibi, kreatinin klerensi azaldıkça galantaminin eliminasyonu azalır. Alzheimer hastalarına kıyasla, kreatinin klerensi ≥ 9 ml/dak olan hastalarda zirve ve vadi plazma konsantrasyonları artmamıştır. Dolayısıyla, istenmeyen olaylarda artış beklenmez ve dozaj ayarlamaları gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh puanı 5-6) galantaminin farmakokinetiği sağlıklı kişilerdeki ile benzerdir. Orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh puanı 7-9) galantaminin EAA'sı ve yarı ömrü yaklaşık %30 artmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Günde iki kez 12 mg ve 16 mg doz rejimiyle yürütülen büyük Faz III çalışmalarda, ortalama plazma konsantrasyonları ile etkinlik parametreleri (yani 6.ayda ADAS-Cog11 ve CIBIC-plus'da değişiklik) arasında belirgin hiçbir korelasyon gözlenmemiştir.

Bayılma yaşayan hastalardaki plazma konsantrasyonları aynı dozu alan diğer hastalardakiyle aynı sınırlardaydı.

Bulantı olayının daha yüksek plazma zirve konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalar, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyeli inceleyen klasik çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını göstermektedir.

Reproduktif toksisite çalışmaları tavşanlarda ve sıçanlarda gebe dişiler için toksisite eşiğinin altındaki dozlarda gelişimde hafif bir gecikme olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Uzatılmış salımlı tanecikler

Dietil fitalat

Etilselüloz

Hipromeloz

Makrogol 400

Mısır nişastası

Sükroz

Kapsüller

Jelatin

Titanyum dioksit (E171)

Baskı mürekkebi

Şellak

Siyah demir oksit

Propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren PVC-PE-PVDC/Alu blister

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti., Kavacık Mah. Ertürk Sk.Keçeli
Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul

Tel: 0.216. 538 20 00

Faks: 0.216. 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

119/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

25.04.2006/19.08.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ