КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Галсия SR 8 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
Галсия SR 16 mg капсули с удължено освобождаване, твърди
Галсия SR 24 mg капсули с удължено освобождаване, твърди

Galsya SR 8 mg prolonged-release capsules, hard
Galsya SR 16 mg prolonged-release capsules, hard
Galsya SR 24 mg prolonged-release capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

8 mg: Всяка капсула с удължено освобождаване, твърда съдържа 8 mg галантамин *(galantamine)* (като хидробромид *(hydrobromide)).*
16 mg: Всяка капсула с удължено освобождаване, твърда съдържа 16 mg галантамин *(galantamine)* (като хидробромид *(hydrobromide)).*
24 mg: Всяка капсула с удължено освобождаване, твърда съдържа 24 mg галантамин *(galantamine)* (като хидробромид *(hydrobromide)).*

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули с удължено освобождаване, твърди

8 mg: Бели капсули с размер 2 (дължина на капсулата: 17,6 – 18,4 mm) с отпечатано G8 на капачката на капсулата. Съдържанието на капсулата е една бяла, овална, таблетка с удължено освобождаване.
16 mg: Розови капсули с размер 1 (дължина на капсулата: 19,0 – 19,8 mm)с отпечатано G16 на капачката на капсулата. Съдържанието на капсулата са две бели, овални, таблетки с удължено освобождаване
24 mg: Оранжаво-розови капсули с размер 0 (дължина на капсулата: 23,8 – 24,6 mm) с отпечатано G24 на капачката на капсулата. Съдържанието на капсулата са три бели, овални, таблетки с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Галсия SR е показан за симптоматично лечение на лека до умерена тежка деменция от тип Алцхаймер.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни/Старческа възраст

Преди началото на лечението
Диагнозата на вероятна деменция от тип Алцхаймер, следва да бъде надлежно потвърдена в съответствие със съвременните клинични насоки (вж. точка 4.4).

Начална доза

Препоръчителната начална доза е 8 mg / ден в продължение на 4 седмици.

Поддържаща доза

- Поносимостта и дозировката на галантамин трябва да бъдат проверявани редовно, за предпочитане в срок от три месеца след началото на лечението. След това, клиничната полза на галантамин и поносимостта на лечението от пациента трябва да се преоценява редовно в съответствие със съвременните клинични насоки. Поддържащото лечение може да продължи толкова дълго, докато има терапевтичната полза и пациентът понася лечението с галантамин. Когато терапевтичният ефект вече не е налице, или ако пациентът не понася лечението, лечението с галантамин трябва да се прекрати.

- Първоначалната поддържаща доза е 16 mg/ ден като пациентите трябва да приемат 16 mg/ ден в продължение на най-малко 4 седмици.

- Повишаване на поддържащата доза на 24 mg/ ден трябва да се разглежда на индивидуална основа, след подходяща оценка, включително оценка на клиничната полза и поносимост.

- При отделни пациенти, които не показват повишен отговор или не толерират 24 mg/ ден, трябва да се обмисли намаляване на дозата до 16 mg/ден.

Прекратяване на лечението

- Не се наблюдава ребаунд ефект след рязко спиране на лечението (например при подготовка за операция).

Преминаване към капсули Галсия SR капсули с удължено освобождаване от галантамин таблетки или галантамин перорален разтвор

Препоръчва се при пациентите да се прилага една и съща обща дневна доза галантамин. Пациентите, които преминават към режим на прием веднъж дневно трябва да приемат последната си доза галантамин таблетки или перорален разтвор през нощта и да започнат приема на Галсия SR капсули с удължено освобождаване веднъж дневно на следващата сутрин.

Бъбречно увреждане
Плазмените концентрации на галантамин могат да бъдат повишени при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (вж точка 5.2).
При пациенти с креатининов клирънс ≥9 ml/min не се налага корекция на дозата.
Използването на галантамин е противопоказано при пациенти с креатининов клирънс по-малко от 9 ml/min, (вж точка 4.3).

Чернодробно увреждане
Плазмените концентарции на галантамин могат да бъдат повишени при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (вж точка 5.2). При пациенти с умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh резултат 7-9), въз основа на фармакокинетично моделиране, се препоръчва приемът да започне с капсула с удължено освобождаване 8 mg веднъж през ден, за предпочитане сутрин, в продължение на една седмица. След това пациентите трябва да продължат с 8 mg веднъж дневно в продължение на четири седмици. При тези пациенти, дневна доза не трябва да превишава 16 mg. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор по-голям от 9), използването на галантамин е противопоказано (вж. точка 4.3). Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

Едновременното лечение
При пациенти, които се лекуват с мощни CYP2D6 или инхибитори на CYP3A4, трябва да се обмисли понижаване на дозата (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация
Липсва съответна употреба на галантамин при педиатричната популация.

Метод на приложение
Галсия SR капсули с удължено освобождаване трябва да се прилага веднъж дневно сутрин, за предпочитане с храна. Капсулите трябва да се поглъщат цели с течност. Капсулите не трябва да се дъвчат или смачкват.
При пациенти със затруднено преглъщане: капсулите могат да бъдат изпразнени и съдържанието на капсулата (ите) да се приеме течност. Съдържанието на капсулата не трябва да се дъвче или раздробява.

Трябва да се осигури адекватен прием на течности по време на лечението (вж. точка 4.8).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Тъй като липсват данни за употребата на галантамин при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh резултат по-голям от 9) и при пациенти с креатининов клирънс по-малък от 9 ml/min, галантамин е противопоказан при тези групи от популацията. Галантамин е противопоказан при пациенти, които са едновременно с бъбречна и чернодробна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Типове деменция
Галсия SR е показан при пациенти с лека до умерено тежка деменция от типа Алцхаймер. Ползата от галантамин при пациенти с други видове деменция или други видове нарушения на паметта не е доказана. При две клинични проучвания с продължителност две години при лица с така наречените леки когнитивни нарушения (леки видове нарушения на паметта, които не отговарят на критериите на деменция на Алцхаймер), лечението с галантамин не показва никаква полза нито за забавянето на когнитивните функции, нито за намаляване на клиничното превръщане в деменция . Смъртността в групата на галантамин е значително по-висока, отколкото в плацебо групата - 14/1026 (1,4%) пациенти на галантамин и 3/1022 (0,3%) пациенти на плацебо. Смъртта се дължи на различни причини. Около половината от смъртните случаи в групата на галантамин изглежда са резултат от различните съдови причини (инфаркт на миокарда, инсулт и внезапна смърт). Значението на тази находка за лечение на пациенти с деменция на Алцхаймер е неизвестна.
Не се наблюдава повишена смъртност в групата на галантамин при дългосрочно рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване при 2045 пациенти с лека до умерена степен на болест на Алцхаймер. Смъртността при плацебо групата е значително по-висока в сравнение с групата на галантамин. Има докладвани 56/1021 (5,5%) смъртни случаи при пациентите на плацебо и 33/1024 (3,2%) смъртни случаи при пациенти на галантамин (коефициент на риск 95% и доверителни интервали от 0,58 [0,37 - 0,89]; p = 0,011).

Диагнозата деменция на Алцхаймер трябва да се поставя в съответствие със съвременните насоки от лекар- специалист. Лечението с галантамин трябва да се извършва под наблюдението на лекар и трябва да се започне, ако е налице болногледач, който редовно да следи за приемане на лекарствения продукт от пациента.

Сериозни кожни реакции
Сериозни кожни реакции (синдром на Stevens Johnson и остра генерализирана екзантематозна пустулоза) са съобщавани при пациенти, лекувани с Галсия SR (вж точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за признаците на сериозни кожни реакции, както и че употребата на Галсия SR трябва да се преустанови при първа поява на кожен обрив.

Следене на теглото
Пациентите с болестта на Алцхаймер отслабват на тегло. Лечението с инхибитори на холинестеразата, включително галантамин, е било свързано със загуба на тегло при тези пациенти. По време на лечението, теглото на пациента трябва да се следи.

Състояния, изискващи внимание
Както и при други холиномиметици, галантамин трябва да се прилага с повишено внимание при следните заболявания:

Сърдечни нарушения
Поради фармакологичното им действие, холиномиметиците могат да имат ваготоничен ефект върху сърдечната честота (включително брадикардия и всички типове блок на антриовентикуларния възел). Това действие може да бъде от особена важност при пациенти със "синдром на болния синусов възел" или при други надкамерни сърдечни смущения на проводимостта и при тези, които използват лекарствени продукти, които значително намаляват сърдечната честота при едновременно приложение, като например дигоксин и бета-блокери или при пациенти с некоригирани електролитни нарушения (напр. хиперкалиемия, хипокалиемия).
Трябва да се внимава, когато се прилага галантамин при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, например непосредствено след инфаркт на миокарда, новопоявило се предсърдно мъждене, втора степен на сърдечен блок или по-висока, нестабилна ангина пекторис или застойна сърдечна недостатъчност, особено NYHA група III-IV.
Има съобщения за удължаване на QTc при пациенти, прилагащи терапевтични дози галантамин, и за torsade de pointes във връзка с предозиране (вж. точка 4.9). Поради това, галантамин трябва да се използва внимателно при пациенти с удължаване на QTc интервала, при пациенти, лекувани с лекарства, повлияващи QTc интервала, или при пациенти със съответно налично сърдечно заболяване или електролитни нарушения.
В обобщен анализ на плацебо-контролирани проучвания при пациенти с деменция на Алцхаймер, лекувани с галантамин са наблюдавани повишена честота на някои сърдечно-съдови нежелани събития (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения
Пациентите с повишен риск от развитие на пептична язва, например тези с анамнеза за язвена болест или такива, предразположени към такива заболявания, включително тези, които получават едновременно нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), трябва да бъдат наблюдавани за развитието на симптоми. Използването на галантамин не се препоръчва при пациенти със стомашно-чревна непроходимост или при такива, които се възстановяват от стомашно-чревни операции.

Нарушения на нервната система
Докладвана е поява на гърчове при лечение с галантамин (вж. точка 4.8) Появата на гърчове може да е симптом и на болестта на Алцхаймер. Повишаване на холинергичното ниво може да влоши симптомите на екстрапирамидни нарушения (вж. точка 4.8).
В обобщен анализ на плацебо-контролирани проучвания при пациенти с деменция на Алцхаймер, лекувани с галантамин, рядко са били наблюдавани мозъчно-съдови събития (вж. точка 4.8). Това трябва да се има предвид, когато се прилага галантамин при пациенти с мозъчно-съдова болест.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Холиномиметиците трябва да се предписват с внимание при пациенти с анамнеза за тежка форма на астма или обструктивна белодробна болест, или активна белодробна инфекция (напр. пневмония).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
Използването на галантамин не се препоръчва при пациенти с обструкция на уринирането или се възстановяват след операция на пикочния мехур.

Хирургически и медицински процедури
Галантамин, като холиномиметик е вероятно да повиши мускулната релаксация от сукцинилхолинов тип по време на анестезия, особено в случаите на псевдохолинистеразен дефицит.

Натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула с удължено освобождаване, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия
Поради механизма си на действие, галантамин, не трябва да се прилага едновременно с други холиномиметици (като амбеноин, донепезил, неостигмин, пиридостигмин, ривастигмин или системно прилагания пилокарпин). Галантамин има потенциал да антагонизира ефекта на антихолинергичните лекарства. При рязко спиране на антихолинергичните лекарства, като атропин, съществува потенциален риск от отслабване на ефектите на галантамин. Както се очаква при холиномиметиците, възможно е фармакодинамично взаимодействие с лекарствени продукти, които значително намаляват сърдечната честота като дигоксин, бета-блокери, някои калциеви блокери и амиодарон. Трябва да се внимава при приема с лекарствени продукти, които имат потенциал да причиняват *torsades de pointes*. В такива случаи трябва да се направи ЕКГ.

Има вероятност галантамин, като холиномиметик, да засили мускулните реакции от сукцинилхолинов тип по време на анестезия, особено в случаите на псевдохолинистеразен дефицит.

Фармакокинетични взаимодействия
Множество метаболитни пътища и бъбречна екскреция са ангажирани в елиминирането на галантамин. Възможността за клинично значими взаимодействия е ниска. Въпреки това, появата на значими взаимодействия могат да имат клинично значение при отделни случаи.

Едновременното приложение с храна забавя резултатостта на абсорбция на галантамин, но не оказва влияние върху степента на абсорбция. Препоръчително е Галсия SR да се приема с храна, за да се сведат до минимум холинергичните ефекти.

Други лекарствени продукти, повлияващи метаболизма на галантамин
Официално проучвания върху лекарствените взаимодействия показват нарастване на бионаличността на галантамин с около 40% при едновременно приложение с пароксетин (мощен CYP2D6 инхибитор) и с 30% и с 12% при едновременно лечение с кетоконазол и еритромицин (и двата CYP3A4 инхибитори). Поради това, при започване на лечение с мощни инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, пароксетин или флуоксетин) или CYP3A4 (напр. кетоконазол или ритонавир) пациентите могат да имат повишена честота на холинергичните нежелани реакции, предимно гадене и повръщане. При тези обстоятелства, въз основа на поносимостта, може да се обмисли понижаване на поддържащата доза на галантамин (вж. точка 4.2).

Мемантин, N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторен антагонист, в доза от 10 mg веднъж дневно в продължение на 2 дни, последвани от 10 mg два пъти дневно в продължение на 12 дни, не е оказал влияние върху фармакокинетиката на галантамин 16 mg капсули с удължено освобождаване приеман веднъж дневно при стационарно състояние.

Ефект на галантамин върху метаболизма на други лекарствени продукти

Терапевтични дози на галантамин 24 mg/ ден не са имали ефект върху кинетиката на дигоксин, въпреки че фармакодинамични взаимодействия могат да настъпят (виж също фармакодинамични взаимодействия).

Терапевтични дози на галантамин 24 mg/ ден не са имали ефект върху кинетиката и протромбиновото време на варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма данни за експозиция на галантамин по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Трябва да се внимава, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене
Не е известно дали галантамин се отделя в майчиното мляко и не са провеждани проучвания при кърмещи жени. Следователно жените, които приемат галантамин, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Ефектът на галантамин върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Галантамин има слабо до умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Симптомите включват виене на свят и сънливост, особено през първите седмици след започване на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу отразява данни, получени при осем плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични проучвания (N = 6 502) с галантамин, пет отворени клинични проучвания (N = 1454), както и от постмаркетингови спонтанни съобщения. Най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене (21%) и повръщане (11%). Те възникват главно по време на периодите на титриране, продължават по-малко от седмица, в повечето случаи по-голямата част от пациентите са имали един епизод. В такива случаи може да бъде от полза предписване на антиеметици и осигуряване на адекватен прием на течности.

При рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, профилът на безопасност на лечение веднъж дневно с галантамин капсули с удължено освобождаване е подобна на честотата и характера на този, наблюдаван с таблетки.

Оценка на честотата:
- Много чести (≥1/10)
- Чести (≥1/100 до <1/10)
- Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
- Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
- Много редки (<1/10 000)
- С неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

Системно-органна класификация	**Честота на НЛР**			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	

Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Дехидратация	
Психични нарушения		Халюцинации, депресия	Визуални халюцинации, слухови халюцинации, кошмари	
Нарушения на нервната система		Синкоп, виене на свят, тремор, главоболие, сънливост, летаргия	Парестезия, дисгеузия, хиперсомния, припадъци*, екстрапирамидни нарушения	
Нарушения на очите			Замъглено виждане	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус	
Сърдечни нарушения		Брадикардия	Надкамерни екстрасистоли, атриовентрикуларен блок първа степен, синусова брадикардия, сърцебиене	Атриовентрикула -рен блок, пълен
Съдови нарушения		Хипертония	Хипотония, зачервяване на лицето	
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане, гадене	Коремна болка, болка в горната част на стомаха, диария, диспепсия, дискомфорт в коремната област	Гадене	
Хепатобилиарни нарушения				Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидроза	Синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и		Мускулни спазми	Мускулна слабост	

съединителната тъкан				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, астения, безпокойство		
Изследвания		Понижение на теглото	Повишаване на чернодробните ензими	
Наранявания, отравяния и усложнения		Падане, лацерация		

* Ефекти, свързани с класа, съобщени при лекарствата срещу деменция - инхибитори на ацетилхолинестеразата, включват гърчове/пристъпи (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Признаците и симптомите на значително предозиране с галантамин се предполага да бъдат подобни на тези от предозиране с други холиномиметици. Тези ефекти обикновено включват централната нервна система, на парасимпатиковата нервна система и нервно-мускулните синапси. В допълнение към мускулната слабост или фасцикулациите, някои или всички признаци на холинергична криза могат да се развият: силно гадене, повръщане, стомашно-чревни спазми, слюноотделяне, сълзене, уриниране, дефекация, изпотяване, брадикардия, хипотония, колапс и конвулсии. Повишената мускулна слабост, заедно с хиперсекреция на трахеята и бронхоспазъм, могат да доведат до запушване на жизненоважните дихателни пътища.

Има постмаркетингови съобщения за *torsade de pointes*, удължаване на QT интервала, камерна тахикардия и брадикардия, кратка загуба на съзнание във връзка с неволно предозиране на галантамин. В един от случаите, когато е била известна дозата са погълнати осем таблетки галантамин 4 mg таблетки (32 mg общо) за един ден.

Още два случая на случайно поглъщане от 32 mg (гадене, повръщане и сухота в устата: гадене, повръщане и болки в гърдите) и един от 40 mg (повръщане) са довели до кратка хоспитализация за наблюдение с пълно възстановяване. Един пациент, на когото са предписани 24 mg / ден и е с анамнеза за халюцинации през предходните две години, погрешно получава 24 mg два пъти дневно в продължение на 34 дни и възникналите халюцинации налагат хоспитализация. Друг пациент, на когото са предписани 16 mg / дневно перорален разтвор, неволно поглъща 160 mg (40 ml) и един час по-късно почувства потене, повръщане, брадикардия, синкоп, което е наложило болнично лечение. Неговите симптоми отзвучават в рамките на 24 часа.

Лечение

Както при всеки случай на предозиране, трябва да се приложат общи поддържащи мерки. При тежките случаи, могат да се приложат антихолинергици като напр. атропин като общ антидот при холиномиметиците. Препоръчва се начална доза от 0,5 до 1,0 mg интравенозно с последващи дози в зависимост от клиничния отговор.

Тъй като стратегията за реагиране при предозиране се развива непрекъснато, препоръчително е да се свържете с центъра за контрол на отравянията и да се определят най-новите препоръки за действие при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, лекарства срещу деменция, АТС код: N06DA04.

Механизъм на действие
Галантамин, тертиерен алкалоид е селективен, конкурентен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата. Освен това, галантамин увеличава присъщото действие на ацетилхолина в никотиновите рецептори, вероятно чрез свързване с алостеричната страна на рецептора. В резултат на това може да се очаква повишена активност в холинергичната система, свързана с подобряване на когнитивната функция при пациенти с деменция от типа на Алцхаймер.

Клинични проучвания
Първоначално галантамин е бил разработен под формата на таблетки с незабавно освобождаване за прием два пъти дневно. Ефективните дозировки на галантамин при тези плацебо-контролирани клинични проучвания с продължителност 5-6 месеца са 16, 24 и 32 mg / ден. От тези дози 16 и 24 mg / ден определено имат най-добрите съотношения полза / риск и са препоръчителни за поддържащи дози. Ефикасността на галантамин е доказана чрез измерване на резултатите, които оценяват трите основни комплексни симптоми на болестта и по глобална скала: ADAS-cog/11 (представа, основана на измерване на познанието), DAD и ADCS-ADL-Inventory (измерване на основни и инструментални ежедневни активности), Невропсихична инвентаризация (скала за измерване на поведенческите нарушения) и CIBIC-плюс (обща оценка от независим лекар, въз основа на клиничното интервю с пациента и болногледача).

Комбиниран анализ на отговора, основан на най-малко 4 точки Подобрение на ADAS-cog/11 в сравнение с изходното ниво и CIBIC плюс Непроменен + Подобрен (1-4) и DAD / ADL резултат Непроменен + подобрен. Виж таблицата по-долу.

лечение	Най-малко 4 точки Подобрение на ADAS-cog/11 в сравнение с изходното ниво и CIBIC плюс Непроменен + Подобрен							
	Промяна в DAD ≥ 0 GAL-USA-1 и GAL-INT-1 (Месец 6)				Промяна в ADCS/ADL-inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Месец 5)			
			Сравнение с плацебо				Сравнение с плацебо	
	n	n(%) отговорили	Разлика (95% CI)	p-стойности [+]	n	n(%) на отговорили	Разлика (95% CI)	p-стойности [+]
Класически ITT[*]								
Плацебо	422	21 (5.0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-

Gal 16 mg/ден	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24 mg/ден	424	60 (14,2)	9,2 (5,13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
Традиционен LOCF[#]								
Плацебо	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/ден	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg/ден	399	58 (14,5)	8,9 (5,13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001
* ITT: Намерение за лечение + CMH тест за разлика от плацебо # LOCF: Последно наблюдение пренесено напред								

Ефикасността на галантамин капсули с удължено освобождаване е проучена при рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, GAL-INT-10, като се прилага 4-седмично повишаване на дозата, гъвкав режим на дозиране от 16 или 24 mg/ден за лечение и продължителност от 6 месеца. Галантамин таблетки с незабавно освобождаване (Gal-IR) са добавени за положителен контрол. Ефективността е била оценявана като се използва ADAS-Cog/11 и CIBIC-плюс резултат като първостепенните критерии за ефикасността и ADCS-ADL и NPI резултат, за определяне на вторичните крайни точки. Галантамин капсули с удължено освобождаване (Gal-PR) е показал статистически значимо подобрение в ADAS-Cog/11 резултат в сравнение с плацебо, но не са статистически различни от CIBIC плюс резултате в сравнение с плацебо. Резултатите от ADCS-ADL резултат са статистически значително по-добри в сравнение с плацебо през седмица 26.

Комбиниран анализ на отговора през Седмица 26 въз основата на поне 4 Точки подобрение от основните ADAS-cog/11, Общ ADL Резултат Непроменен + Подобрен (0) и No Влошаване на CIBIC-плюс Резултат (1-4). Виж таблицата долу.

GAL-INT-10	Плацебо (n=245)	GAL-IR[#] (n=225)	GAL-PR* (n=238)	p-стойности (GAL-PR* срещу плацебо)
Комбиниран отговор: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
# Таблетки с незабавно освобождаване * Капсули с удължено освобождаване				

Васкуларна деменция или болест на Алцхаймер с мозъчно-съдова болест
Резултати от 26-седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, при което на пациенти с васкуларна деменция и при пациенти с болестта на Алцхаймер и едновременно с мозъчно-съдова болест ("смесена деменция") са включени в проучването, показва, че симптоматичен ефект на галантамин се поддържа при пациенти с болестта на Алцхаймер и едновременно с мозъчно-съдова болест (виж точка 4.4). В един пост-специални анализ на подгрупите, не е наблюдаван статистически значим ефект в подгрупата на пациентите само с васкуларна деменция.

При второ 26-седмично плацебо-контролирано проучване при пациенти с вероятна съдова деменция, не е доказана клинична полза на лечението с галантамин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Галантамин е алкална субстанция с постоянна йонизация (pKa 8,2). Тя е по-липофилна и има коефициент на разделяне (Log P) между n-октанол/буферен разтвор (pH 12) на 1,09.

Разтворимостта във вода (pH 6) е 31 mg/ml. Галантамин има три хирални центъра. Индексът S, R, S-форма е естествено срещаща се форма. Галантамин се метаболизира частично от различните цитохроми, предимно CYP3A4 и CYP2D6. Някои от метаболитите, формирани при разграждането на галантамин са доказали, че са активни *in vitro,* но не са от значение *in vivo*.

Абсорбция
Абсолютната бионаличност на галантамин е висока, 88,5 ± 5,4%. Галантамин капсули с удължено освобождаване са биоеквивалентни на таблетките с незабавно освобождаване двукратно дневно по отношение на AUC_{24h} и C_{min}. Стойността C_{max} се достига след 4,4 часа и е около 24% по-ниска от тази на таблетката. Храната няма значителен ефект върху AUC на капсулите с удължено освобождаване. C_{max} е нараснала с около 12% и t_{max} се увеличава с около 30 минути, когато капсулата се прилага след храна. Въпреки това, малко вероятно е тези промени да имат клинично значение.

Разпределение
Средният обем на разпределение е 175 l. Свързването с плазмените протеини е ниско, 18%.

Биотрансформация
До 75% от дозите галантамин се елиминират чрез метаболизъм. *In vitro* проучванията показват, че CYP2D6 участват в образуването на O-дезметил галантамин и CYP3A4 участват във формирането на N-оксид галантамин. Нивата на отделянето на общата радиоактивност в урината и изпражненията не се различава при слаби и силни метаболизатори на CYP2D6. В плазмата при слаби и силни метаболизатори, непроменения галантамин и неговите глюкурониди представляват по-голямата част от пробата радиоактивност. Нито един от активните метаболити на галантамин (норгалантамин, O-дезметилгалантамин и O-дезметил норгалантамин) могат да бъдат открити в неконюгираната си форма в плазмата при слаби и силни метаболизатори след еднократно приложение. Норгалантамин се открива в плазмата при пациенти след многократно приложение, но не представлява повече от 10% от стойностите на галантамин. *In vitro* проучвания показват, че инхибиционния потенциал на галантамин по отношение на основните форми на човешките цитохром P450 е много ниска.

Елиминиране
Плазмената концентрацияя на галантамин намалява два пъти експоненциално, с терминален полуживот около 8-10 часа при здрави хора. Типичен перорален клирънс при целевото население е около 200 ml/min с вариабилност между отделните индивиди от 30%, което произтича от анализа на населението при използването на таблетките с незабавно освобождаване. Седем дни след еднократна перорална доза от 4 mg ^{3} H-галантамин, 90-97% от радиоактивността се открива в урината и 2,2- 6,3% в изпражненията. След интавензона инфузия и перорално приложение, 18- 22% от дозата се екскретира като непроменен галантамин в урината за 24 часа, с бъбречен клирънс 68,4 ± 22,0 ml/min, което представлява 20- 25% от общия плазмен клирънс.

Дозова линейност
Фармакокинетиката на галантамин капсули с удължено освобождаване е пропорционална на дозата в рамките на изследваните дози от 8 mg до 24 mg веднъж дневно при възрастни и млади възрастови групи.

Характеристики при пациенти с болест на Алцхаймер
Данните от клиничните проучвания при пациенти показват, че плазмените концентрации на галантамин при пациенти с болестта на Алцхаймер са с 30% до 40% по-висока отколкото при здрави млади пациенти и това се дължи предимно на напредналата възраст и намалената бъбречна функция. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, клирънса при женските индивиди е 20% по-нисък в сравнение с мъжките. Клирънса на галантамин при бавни метаболизатори на CYP2D6 е с около 25% по-нисък, отколкото при бързи метаболизатори, но двустранен модел при населението не се наблюдава. Ето защо не се счита, че метаболитния статус на пациента е от клинично значение в общата популация.

Специални популации
Бъбречно увреждане
Елиминирането на галантамин намалява с намаляването на креатининовия клирънс както е наблюдавано при едно проучване при хора с бъбречно увреждане. В сравнение с пациенти с Алцхаймер, пиковите и плазмените концентрации не се повишават при пациенти с креатининов клирънс ≥ 9 ml/min. Следователно, не се очаква увеличаване на нежеланите реакции и не е необходимо коригиране на дозировката (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане
Фармакокинетиката на галантамин при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh резултат 5-6) е сравнима с тази при здрави лица. При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh резултат 7-9), AUC и полуживота на галантамин са увеличени с около 30% (виж точка 4.2).

Фармакокинетични/фармакодинамични връзки
Не се наблюдава корелация между средната плазмена концентрация и параметрите на ефикасността (напр., промяна в ADAS-Cog/11 и CIBIC-плюс 6 месеца) в големите проучвания във фаза III с дозов режим 12 mg и 16 mg два пъти дневно.
Плазмените концентрации при пациенти със синкоп са в същите граници, както при други пациенти на същата доза.

Появата на гадене е показала корелация с по-високи пикови плазмени концентрации (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не клиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Проучванията за репродуктивна токсичност показват леко забавяне в развитието при плъхове и зайци в дози, които са под прага на токсичност при бременните жени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката с удължено освобождаване:
Натриев лаурилсулфат
Амониев метакрилат кополимер (тип Б)
Хипромелоза
Карбомери
Хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат
Талк

8 mg състав на празната капсула:
Желатин
Титанов диоксид (Е171)
Черно мастило:
Шеллак
Пропилен гликол
Амоняк, концентриран разтвор
Железен оксид, черен (Е172)

Калиев хидроксид

16 mg и 24 mg състав на празната капсула:
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Черно мастило:
Шеллак
Пропилен гликол
Амоняк, концентриран разтвор
Железен оксид, черен (E172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер OPA/Al/PVC+Al
2 години

Блистер PVC/PE/PVDC+Al
3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC+Al или PVC/PE/PVDC+Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 100 капсули с удължено освобождаване, твърди, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20110303 - Галсия SR 8 mg
Рег. № 20110304 - Галсия SR 16 mg
Рег. № 20110305 - Галсия SR 24 mg

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11.05.2011
Дата на последно подновяване: 14.12.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05 Юни 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.