

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEKLAMEN 16 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir efervesan tablet 16 mg galantamin'e eşdeğer 20.51 mg galantamin hidrobromür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	40.00 mg
Sodyum Hidrojen Karbonat	562.37 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

BEKLAMEN günde bir defa olmak üzere tercihen sabahları yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Başlangıç dozu:

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

İdame dozu:

Galantaminin toleransı ve dozajı düzenli olarak, tercihen tedavi başladıktan sonra 3 ay içinde yeniden değerlendirilmelidir. Galantaminin klinik yararı ve hastanın tedaviye toleransı mevcut klinik kılavuzlara göre yeniden değerlendirilmelidir. Terapötik etkinlik sağlandığı ve hasta galantamin tedavisini tolere ettiği sürece idame tedavisine devam edilebilir. Terapötik etkinlik uzun süreli olmadığında veya hasta tedaviyi tolere etmediğinde tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

- Başlangıçta idame dozu 16 mg/gün'dür ve hastalara en az 4 hafta süreyle 16 mg/gün idame dozu verilmelidir.
- Klinik yarar ve tolere edilebilirliğin değerlendirilmesini kapsayan uygun değerlendirmeden sonra, tavsiye edilen maksimum idame dozunun 24 mg/güne çıkarılması düşünülmelidir.
- Hastada günde 24 mg dozda yanıt artışı görülmediği ya da tolerabilite sorunu olduğu durumlarda dozun günde 16 mg'a düşürülmesi düşünülmelidir.
- Tedavinin aniden kesilmesiyle (örn. cerrahi girişim), herhangi bir rebound etkisi görülmez.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

BEKLAMEN bir bardak suda (150 mL) eritilerek içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 9 ml/dakikadan yüksek olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 9 ml/dak.'dan az) BEKLAMEN kullanılması kontrendikedir (Bkz Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği:

Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda galantaminin plazma seviyeleri yükselebilir. Orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilen doz en az bir hafta süreyle tercihen sabahları günde bir defa 4 mg'dır. Sonrasında en az dört hafta günde iki defa 4 mg dozuyla devam edilmelidir. Böyle hastalarda günlük doz günde 2 defa 8 mg'ı (16 mg) aşmamalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı 9'dan

büyük) BEKLAMEN kullanılmamalıdır (Bkz Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda BEKLAMEN kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Galantamin ya da BEKLAMEN'in içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh puanı 9'dan büyük) ve ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 9 mL/dak.'dan düşük),
- Ciddi karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunun birlikte bulunduğu hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Galantamin hafif ve orta şiddetli Alzheimer tipi demans olan hastaların tedavisinde endikedir. Diğer demans tipleri veya hafıza bozukluğunun diğer tipleri olan hastalarda galantaminin yararı ispatlanamamıştır. İki yıl süren iki klinik çalışmada hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda galantaminin kognitif azalmayı veya demansa doğru giden klinik dönüşümü azalttığına dair herhangi bir yararlı etkisinin olduğu ispatlanamamıştır. Ölüm oranı plasebo grubuna kıyasla galantamin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur; galantamin grubunda 14/1026 (%1.4) plasebo grubunda 3/1022 (% 0.3)'dir. Ölümlerin çeşitli nedenlerden kaynaklandığı belirtilmiştir. Galantamin grubunda görülen ölümlerin yarısı çeşitli vasküler (miyokardiyal enfarktüs, inme ve ani ölüm) nedenlerden kaynaklandığı belirtilmiştir. Bu bulguların Alzheimer tipi demanslı hastaların tedavisi ile ilişkisi bilinmemektedir. Alzheimer demansı olan hastalarda sadece 6 ay süreli plasebo kontrollü çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalarda galantamin grubunda mortalitenin artmadığı görülmüştür.

Alzheimer tipi demans tanısı deneyimli bir hekim tarafından güncel kılavuzlara göre konulmalıdır. Galantamin tedavisi hekim gözetimi altında yapılmalıdır ve yalnızca hastanın ilaç alımını düzenli olarak izleyecek biri mevcutsa başlanmalıdır.

Alzheimer hastaları kilo kaybederler. Bu hastaların, galantamin dahil kolinesteraz inhibitörleri ile tedavisi sırasında kilo kaybı görülür. Tedavi sırasında hastanın kilosu izlenmelidir.

Diğer kolinomimetikler gibi, galantamin aşağıdaki durumlarda dikkatli verilmelidir:

Kardiyak hastalıkları:

Farmakolojik etkilerinden dolayı kolinomimetikler kalp hızı üzerine vagotonik etki oluşturabilir (örn. bradikardi). Bu etki potansiyeli, "hasta sinus sendromu" ya da başka supraventriküler kardiyak ileti bozuklukları olan veya digoksin ve beta-blokörler gibi kalp hızını belirgin olarak azaltan ilaçları birlikte kullanan hastalar veya elektrolit bozuklukları (ör, hiperkalemi, hipokalemi) olan hastalarda önemli olabilir. Bu nedenle post miyokardiyal infarktüs dönemi, yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, ikinci derece ve daha büyük derecede kalp bloğu, stabil olmayan angina pectoris veya konjestif kalp yetmezliği (özellikle NHYA grup III-IV olan) gibi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalara galantamin uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Gastrointestinal hastalıklar:

Peptik ülser oluşma riski yüksek hastalar (örn. ülser hastalığı öyküsü olanlar ya da nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullananlar dahil bu türlü tablolara eğilimli olanlarda) semptomlar açısından izlenmelidir. Galantamin kullanımı gastrointestinal obstrüksiyonu olan veya gastrointestinal cerrahiden sonraki nekahat döneminde bulunan hastalarda önerilmemektedir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Kolinomimetiklerin nöbet oluşturma yönünde kısmi bir potansiyelleri olduğuna inanılmaktadır. Ancak nöbet aktivitesi, aynı zamanda Alzheimer hastalığının da bir belirtisi olabilir. Galantaminle plaseboya kıyasla konvülsyon insidansı yönünden herhangi bir artış görülmemiştir. Nadir durumlarda, kolinerjik tonusdaki artış Parkinson semptomlarını kötüleştirebilir.

Galantamin ile tedavi edilen Alzheimer hastalarının plasebo kontrollü çalışmalarından toplanan verilerin analizinde yaygın olmayan serebrovasküler olaylar gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Serebrovasküler hastalığı olan hastalara galantamin uygulanacağı durumlarda bu düşünülmelidir.

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar:

Kolinomimetikler şiddetli astım öyküsü ya da obstrüktif akciğer hastalığı veya aktif akciğer enfeksiyonları (örn. pnömoni) olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Üriner çıkış obstrüksiyonu olan veya mesane ameliyatı sonrasında nekahat döneminde bulunan hastalarda galantamin kullanımı önerilmemektedir.

Cerrahi ve tıbbi müdahaleler:

Galantamin özellikle psödokolinesteraz eksikliği durumlarında bir kolinomimetik olarak anestezi sırasında süksinilkolin tipi kas gevşemesini arttırabilir.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tabletinde 7.38 mmol (169.7 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşim

Galantaminin etki mekanizması nedeniyle ambenonyum, donepezil, neostigmin, piridostigmin, rivastigmin veya sistematik olarak uygulanan pilokarpin gibi diğer kolinomimetiklerle birlikte verilmemelidir. Galantamin antikolinergik ilaçların etkisini antagonize edebilir. Atropin gibi antikolinergik ilaçlar aniden kesildiğinde galantaminin etkisini arttırabilecek potansiyel riski bulunmaktadır.

Kolinomimetiklerle beklendiği gibi, kalp hızını belirgin derecede etkileyen ilaçlar (örn. digoksin ve beta-blokörler, bazı kalsiyum kanal blokör ajanları ve amiodaron) ile farmakodinamik etkileşim mümkündür. Torsades de pointese neden olabilecek ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu gibi durumlarda EKG düşünülmelidir. Galantamin, kolinomimetikler gibi, anestezi sırasında özellikle psödokolinesteraz eksiklik durumlarında süksinilkolin tipi kas gevşemesini arttırabilir.

Farmakokinetik etkileşim

Galantaminin eliminasyonunda çok sayıda metabolik yol ve renal atılım rol oynamaktadır. Klinik olarak etkileşim olasılığı düşüktür. Bununla birlikte, bireysel olgularda belirgin etkileşimin oluşması klinik olarak ilişkili olabilir.

Besinlerle birlikte kullanımı galantaminin absorpsiyon hızını yavaşlatır fakat emilimin miktarını etkilemez. Kolinerjik yan etkileri en aza indirmek için, BEKLAMEN'in yiyeceklerle birlikte kullanılması önerilmektedir.

Galantaminin metabolizmasını etkileyen diğer ilaçlar:

İlaç etkileşim çalışmaları galantaminin biyoyararlanımı paroksetin (güçlü bir CYP2D6 inhibitörü) ile birlikte kullanıldığında yaklaşık %40, ketokonazol ve eritromisin (CYP3A4 inhibitörleri) ile birlikte kullanıldığında ise sırasıyla %30 ve %12 oranında arttığını göstermiştir. Bu nedenle, güçlü CYP3A4 (örn, ketokonazol veya ritonavir) veya CYP2D6 (örn, kinidin, paroksetin veya fluoksetin ya da fluvoksamin) inhibitörleri ile tedavi başlangıç sürecinde hastalarda kusma ve bulantı başta olmak üzere kolinerjik yan etki reaksiyonların insidansında artış olabilir. Bu koşullarda tolerabilite esasına dayanılarak galantaminin idame dozunun düşürülmesi düşünülebilir. (Bkz bölüm 4.2).

N metil-D aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantin 12 gün boyunca günde 2 defa 10 mg kullanımını takiben iki gün boyunca günde bir defa 10 mg dozda kullanıldığında, kararlı durumda galantaminin farmakokinetiğine etki etmemiştir.

Galantaminin diğer medikal ürünlerin metabolizması üzerine etkisi:

Farmakokinetik etkileşimlerin oluşmasına rağmen galantaminin 24 mg/gün terapötik dozları digoksinin kinetiğini etkilememiştir. (Bkz. farmakodinamik etkileşim)

Galantaminin 24 mg/gün terapötik dozları varfarinin protrombin zamanına ve kinetiği üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, BEKLAMEN'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu

göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Galantaminin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmediğinden BEKLAMEN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları üreme yeteneği üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir. İnsanlar üzerinde üreyebilirlik üzerine veri mevcut değildir.

4.6 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BEKLAMEN, hafif ve orta derecede araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Tedavinin başlangıcından sonraki özellikle ilk haftalarda baş dönmesi ve uyku hali gibi semptomlar görülür.

4.7 İstenmeyen etkiler

En yaygın olarak rapor edilen advers etkiler bulantı ve kusmadır. Bu yan etkilerin büyük bir kısmı, titrasyon dönemi boyunca oluşmuş ve çoğu olguda bir haftadan daha az sürmüştür. Hastaların çok büyük bir kısmı yalnızca bir epizod geçirmişlerdir. Böyle durumlarda antiemetiklerin kullanılması ve yeterli sıvı alınması yararlı olabilir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerde hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah azalması, anoreksi

Yaygın olmayan: Dehidratasyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Halüsinasyon, depresyon

Yaygın olmayan: Görsel ve işitsel halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Senkop, baş dönmesi, tremor, baş ağrısı, somnolans, letarji

Yaygın olmayan: Parastezi, tat alma bozukluğu, hypersomnia

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bulanıklığı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Supraventriküler ekstrasistol, birinci dereceden atriventriküler blok, sinüs bradikardi, palpasyon

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, al basması

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Kusma, bulantı

Yaygın: Karın ağrısı, üst abdominal ağrı, diyare, dispepsi, mide rahatsızlığı, abdominal rahatsızlık

Hepato- bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Aşırı terleme

Kas- iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas spazmları

Yaygın olmayan: Kas güçsüzlüğü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, asteni, kırıklık

Araştırmalar

Yaygın: Kilo kaybı

Yaygın olmayan: Karaciğer enzim seviyelerinde yükselme

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Düşmeler

Bu istenmeyen etkilerin bir kısmı galantaminin kolinomimetik özelliklerine bağlanabilir veya bazı olgularda sıklıkla yaşlı popülasyonda olmak üzere altta yatan hastalık süreçlerinin alevlenmelerine bağlı olabilir.

4.8 Doz aşımı ve tedavisi

Galantamin ile belirgin bir doz aşımındaki semptom ve bulguların, diğer kolinomimetiklerin doz aşımalarında görülenlere benzer olacağı tahmin edilmektedir. Bu etkiler genellikle merkezi sinir sistemini, parasempatik sinir sistemini ve nöromusküler bağlantıları içerir. Kas zayıflığı ya da fasikülasyonlara ek olarak, bir kolinerjik krize ilişkin bulguların bazıları ya da tamamı ortaya çıkabilir; şiddetli bulantı, kusma, gastrointestinal kramplar, salivasyon, lakrimasyon, idrara çıkma, defekasyon, terleme, bradikardi, hipotansiyon, kolaps ve konvülsiyonlar. Trakeal sekresyon artışı ve bronkospazm ile birlikte giderek artan kas zayıflığı, solunum yolunda yaşamı tehdit edici bir tablo oluşturulabilir.

Pazarlama sonrası raporlarda yanlışlıkla fazla kullanımı sonucunda torsades de pointes sendromu, QT uzaması, kısa süreli bilinç kaybı ile birlikte bradikardi, ventriküler taşikardi bildirilmiştir. Ne kadar dozun kullanıldığı bilindiği bir vakada bir gün içinde sekiz adet 4 mg (32 mg) tablet alınmıştır.

Yanlışlıkla 32 mg alan iki olgu (bulantı, kusma ve ağız kuruluğu; kusma, bulantı ve göğüs ağrısı) ve yanlışlıkla 40 mg (kusma) alınan bir olgu tamamen iyileştiğini gözlemek için kısa süreliğine hastaneye yatırılmıştır. Son iki yıldır halüsinasyon öyküsü olan ve 24 mg galantamin reçetelenen bir hastada yanlışlıkla 34 gün boyunca günde iki defa 24 mg galantamin almasıyla hastaneye yatırılmayı gerektiren halüsinasyon gelişmiştir. 16 mg oral/gün solüsyon reçetelenen başka bir hastada yanlışlıkla 160 mg (40 ml) alması ile bir saat sonra hastanede tedavi yapılmasını gerektiren terleme, kusma, bradikardi, senkop bildirilmiştir. Hastanın semptomları 24 saat içerisinde iyileşmiştir.

Tedavi

Herhangi bir doz aşımı olgusunda olduğu gibi, genel destek önlemleri alınmalıdır. Ağır vakalarda kolinomimetiklerin genel antidotu olarak, atropin gibi antikolinerjikler kullanılabilir. Başlangıç dozu olarak 0,5 ile 1,0 mg i.v. önerilir; bunu izleyecek dozlar alınacak klinik yanıtı göre düzenlenmelidir. Doz aşımında kullanılan stratejiler sürekli olarak geliştiği için, böyle bir durumda son önerileri almak üzere bir zehirlenme kontrol merkezi ile irtibata geçmesi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antidemans ilaçlar

ATC kodu: N06DA04

Etki mekanizması

Tersiyer bir alkoloid olan galantamin asetilkolinesteraz enziminin (AChE) kompetitif ve seçici bir inhibitörüdür. Kesin etkisi bilinmemesine rağmen, galantaminin terapötik etkisini kolinerjik işlevi artırarak gösterdiği sayılmaktadır. Asetilkolinin yıkımından sorumlu enzim olan asetilkolinesterazı inhibe eder ve asetilkolin düzeyinin artmasını sağlar. İlaç bu etkisini kolinesteraz enzimini reversibl olarak inhibe ederek gösterir. Kolinesteraz enziminin blokajı asetilkolin'in hidrolizinin reversibl olarak inhibisyonuna neden olur. Eğer bu mekanizma doğru ise, galantamin'in etkisi hastalık süreci ilerledikçe ve işlevsel kolinerjik nöronların sayısı azaldıkça giderek zayıflayabilir.

Galantamin hidrobromür SSS'de bulunan antikolinesteraz'a, periferdeki butilkolinesteraza göre çok daha yüksek afinite gösterir. Hâlbuki organofosfatlar, akridinler, karbamatlar, fizostigmin ve kuvarterner amonyum yapılı antikolinesteraz ilaçlar (ambenonyum, neostigmin, piridostigmin gibi) her iki enzime de eşit afinite gösterirler. Ancak kuvarterner amonyum yapısındaki antikolinesteraz inhibitörleri mutad dozlarda kullanıldıklarında kan beyin engelini aşamazlar ve bu nedenle esas olarak periferdeki kolinesteraz enzimini etkilerler.

Serebral kortekste asetilkolin düzeylerinin artması düşünme, öğrenme ve hafızada sağlanan olumlu gelişmelerden sorumlu tutulmaktadır. Bu mekanizma sağlam kolinerjik nöronların varlığını gerektirir. Alzheimer hastalığının ilerlemesi sağlam kolinerjik nöronların sayısının azalmasına neden olduğundan, galantamin hidrobromür'ün bu tür olgulardaki etkinliği daha

düşüktür. Galantamin hidrobromür tedavisinin demansa yön veren gidişatı etkilediğine işaret eden herhangi bir bulgu yoktur.

Klinik çalışmalar: 5-6 ay süreli plasebo kontrollü klinik çalışmalarda galantaminin etkili dozları günde 16- 24 ve 32 mg'dır. Günde 16 mg ve 24 mg dozlarının en iyi yarar/risk oranına sahip olduğu kanısına varılmış ve idame dozlar olarak önerilmiştir. Galantaminin etkinliği hastalığın üç büyük semptom kompleksinin değerlendirildiği sonuç ölçütleri ve bir global ölçek kullanılarak gösterilmiştir: ADAS-Cog (kavrama ölçümün temel alan bir performans testi), DAD ve ADCS-AdL-Anketi (gündelik yaşamın temel ve araçlı aktivitelerinin ölçümü), Nöropsikiyatrik Anket (davranış bozukluğunu ölçen bir ölçek) ve CIBIC plus (hasta ve hasta yakını ile yapılan görüşmeye dayalı olan ve bağımsız bir hekim tarafından yapılan global bir değerlendirme).

Başlangıca göre ADAS-Cog/11 ölçeğinde en az 4 puanlık düzelme, CIBIC- plus değişmemiş + düzelmiş (1-4) ve DAD/ADL puanı değişmemiş+düzelmiş temelinde yanıt verenlerin analizi

Tedavi	Başlangıca göre ADAS-Cog/11 ölçeğinde en az 4 puanlık düzelme CIBIC-plus değişmemiş+düzelmiş (1-4)							
	DAD değişimi ≥ 0 GAL-USA-1 ve GAL-INT-1 (6 ay)				ADCS/ADL-Anketi ≥ 0 GAL-USA-10 (5 ay)			
	N	Yanıt veren sayısı (%)	Plasebo ile karşılaştırma		N	Yanıt veren sayısı (%)	Plasebo ile karşılaştırma	
Fark (%95 CI)			P-değeri†	Fark (%95 CI)			P-değeri†	
Klasik ITT#								
Pls	422	21 (50)	-	-	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
Klasik LOCF*								
Pls	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	389	58 (14.5)	8.9 (5.13)		253	40 (15.8)	9.3 (4.15)	0.001

#ITT: Tedaviye niyetli †CMH: Plasebo ile test farkı *LOCF: İleriye taşınmış son gözlem

Gal: Galantamin Pls: Plasebo

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Galantamin, alkali bir bileşik olup iyonizasyon sabiti (pKa) 8.2'dir. Hafif derecede lipofilik olan galantaminin n-oktanol/tampon solüsyon (pH 12) ile arasındaki dağılım katsayısı 1.09'dur. Suda (pH 6) çözünürlüğü 31 mg/ml'dir. Galantaminin üç şiral merkezi olmakla birlikte S, R, S formları doğal olarak oluşan formlarıdır. Galantamin, CYP2D6 ve CYP3A4 başta olmak üzere çeşitli sitokromlarla kısmen metabolize olur. Galantamin yıkımı sırasında ortaya çıkan metabolitlerden bazılarının *in vitro* olarak aktif olduğu fakat *in vivo* olarak önemli bir etkinliğe sahip olmadığı gösterilmiştir.

Emilim:

Emilimi hızlıdır, oral solüsyon ve tablet alınmasından yaklaşık 1 saat sonra t_{maks} 'a ulaşılır. Galantaminin biyoyararlanımı yüksektir (88.5 ± 5.4). Yiyecekler emilim miktarını etkilemeden (EAA) emilim hızını geciktirir (t_{maks}) ve C_{maks} 'ını %25 oranında düşürür.

Dağılım:

Ortalama dağılım hacmi 175 L'dir. Plazma proteinlerine %18 oranında bağlanır.

Metabolizma:

Galantaminin en az %75'i karaciğerde sitokrom (CYP) 450 izoenzimleri yolu ile metabolizma olur. *In vitro* çalışmalar CYP2D6'nın O-desmetilgalantamin, CYP3A4'ün N-oksid-galantaminin oluşmasında yer aldığını göstermiştir. İdrar ve feçesteki total radyoaktivitenin atılım seviyesi zayıf ve hızlı metabolize ediciler arasında farklı bulunmamıştır. Zayıf ve hızlı metabolize edicilerden alınan plazma örneklerindeki radyoaktivitenin büyük çoğunluğunu değişmemiş galantamin ve onun glukuronid metaboliti oluşturduğu gözlenmiştir. Tek doz uygulama sonrası zayıf ve hızlı metabolize edicilerin plazmalarında, galantamin aktif metabolitlerine (norgalantamin, ve O-desmetilgalantamin, O-desmetil-norgalantamin) konjuge olmamış formda saptanmamıştır. Çoklu doz uygulama sonrası, hastaların plazmalarında norgalantamin saptanmıştır ancak toplam galantamin düzeyinin %10'undan fazlasına rastlanmamıştır. *In vitro* çalışmalar galantaminin insan sitokrom P450 enziminin major formlarıyla inhibe olma potansiyelinin çok düşük olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon:

Galantaminin plazma konsantrasyonu bi-eksponansiyel olarak azalır. Sağlıklı kişilerde terminal yarı ömrü 7-8 saattir. Hedef popülasyondaki tipik oral klerens analizinde kişiler arası saptanan %30'luk farkla yaklaşık 200 ml/dak'dır. Tek oral doz 4 mg ³H-galantaminin uygulanmasından yedi gün sonra, radyoaktivitenin %90-97'si idrardan, %2.2-6.3'ü feçesten elde edilmiştir. Galantamin oral uygulanmasından sonra, 24 saat içinde dozun %18-22'si değişmemiş olarak idrarla atılmıştır. Renal klerens 68.4 ± 22.0 ml/dak. (toplam plazma klerensinin %20-25'i)'dir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Galantaminin günde iki defa 12-16 mg tekrarlayan dozlarının tablet olarak uygulanmasından sonra ortalama taban ve tepe plazma konsantrasyonları 29-97 ng/ml ile 42-137 ng/ml arasındadır. Galantamin, günde iki defa 4-16 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir. Günde iki defa 12 mg ya da 16 mg alan hastalarda 2-6 ay arasında galantamin birikimi gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikleri

Alzheimer hastalarında yapılan klinik çalışma verileri galantaminin plazma konsantrasyonunun sağlıklı gençlerinkinden %30-40 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Popülasyon farmakokinetik analizine göre erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınların klerensi %20 daha düşüktür. Galantamin klerensinde yaş ya da ırkın etkisi görülmemiştir. Galantamin klerensi CYP2D6'nın zayıf metabolize edicilerde güçlü metabolize edicilere kıyasla % 25 daha düşük olmasına rağmen popülasyonda bimodalite gözlenmemiştir. Bu nedenle hastanın metabolik durumunun klinik bir önemi olduğu düşünülmektedir.

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı 5-6) galantaminin farmakokinetiği sağlıklı kişilerdeki ile benzerdir. Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı 6-7) EAA ve yarı ömrü yaklaşık % 30 artmıştır. (bkz bölüm 4.2).

Renal yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada azalan kreatinin klerensi ile birlikte galantaminin eliminasyonunun azaldığı gözlenmiştir. Alzheimer hastaları ile karşılaştırıldığında kreatinin klerensi \geq 9mL/dak. olan hastalarda taban ve tepe konsantrasyonları artmamıştır. Bu nedenle, advers olaylarda artış beklenmemekte ve doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Günde iki defa 12-16 mg dozda yapılan geniş ölçekli bir faz III çalışmasında ortalama plazma konsantrasyonları ile etkinlik parametreleri (6 ayda ADAS-cog11 ve CIBIC plus ölçeklerindeki değişimler) arasında korelasyon gözlenmemiştir. Senkop geçiren hastalardaki plazma konsantrasyonları aynı dozu alan diğer hastanın ki ile aynı düzeydeydi. Bulantının oluşması yüksek tepe konsantrasyonları ile ilişkisi gösterilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Eşik altındaki dozlarda yapılan üreme toksisite çalışmaları hamile sıçan ve tavşanlarda gelişimin geciktiğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Peg 6000

PVPPK- 30

Sukraloz (E955)

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Strip ambalajda 28 ve 84 efervesan tablet olarak ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

İnventim İlaç San. Tic Ltd. şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İç Merkezi Bağımsız Bölüm No:8

Güngören-Tozkoparan/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 76 41

Faks: 0 212 481 76 41

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

232/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.06.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ