

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

REMINYL[®]

(υδροβρωμική γκαλανταμίνη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

REMINYL 8mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
REMINYL 16mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
REMINYL 24mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
REMINYL 8 mg + 16 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (συσκευασία έναρξης θεραπείας)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό REMINYL 8mg περιέχει γκαλανταμίνη υδροβρωμική ισοδύναμη με 8mg γκαλανταμίνη.

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό REMINYL 16mg περιέχει γκαλανταμίνη υδροβρωμική ισοδύναμη με 16mg γκαλανταμίνη.

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό REMINYL 24mg περιέχει γκαλανταμίνη υδροβρωμική ισοδύναμη με 24mg γκαλανταμίνη.

Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

8 mg: Σκληρά καψάκια, μεγέθους 4, λευκά, αδιαφανή με εγχάραξη “G8”, που περιέχουν λευκά προς υπόλευκα σφαιρίδια.

16 mg: Σκληρά καψάκια, μεγέθους 2, ροζ αδιαφανή, με εγχάραξη “G16”, που περιέχουν λευκά προς υπόλευκα σφαιρίδια.

24 mg: Σκληρά καψάκια, μεγέθους 1, αδιαφανή στο χρώμα της καραμέλας, με εγχάραξη “G24”, που περιέχουν λευκά προς υπόλευκα σφαιρίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το REMINYL ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της ήπιας έως μετρίως σοβαρής άνοιας τύπου Alzheimer.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες/Ηλικιωμένοι

Χορήγηση

Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης REMINYL χορηγούνται μια φορά την ημέρα, το πρωί κατά προτίμηση με φαγητό. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο υγρό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασώνται ή να λιώνονται.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξασφαλισθεί επαρκής λήψη υγρών (Βλέπε παράγραφο 4.8).

Η συσκευασία έναρξης θεραπείας χρησιμοποιείται μόνο κατά την έναρξη της θεραπείας (εναρκτήρια δόση/αρχική δόση συντήρησης) και δεν είναι κατάλληλη για περαιτέρω τιτλοποίηση της δόσης ή τη θεραπεία συντήρησης.

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η διάγνωση της πιθανής άνοιας τύπου Alzheimer θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ικανοποιητικά σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εναρκτήρια δόση

Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση είναι 8mg την ημέρα για 4 εβδομάδες.

Δόση συντήρησης

- Η ανοχή και η δοσολογία του REMINYL θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση, προτιμότερα μέσα σε τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, το κλινικό όφελος του REMINYL και η ανοχή του ασθενούς στη θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες. Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα το θεραπευτικό όφελος είναι ευνοϊκό και ο ασθενής ανέχεται τη θεραπεία με γκαλανταμίνη. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν δεν υπάρχει πλέον ένδειξη θεραπευτικής δράσης ή εάν ο ασθενής δεν ανέχεται τη θεραπεία.
- Η αρχική δόση συντήρησης είναι 16mg την ημέρα και οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρηθούν στα 16mg την ημέρα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
- Η αύξηση στη δόση συντήρησης των 24mg την ημέρα πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση μετά από κατάλληλη αξιολόγηση συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του κλινικού οφέλους και της ανοχής.
- Σε μεμονωμένους ασθενείς που δεν δείχνουν αυξημένη ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τα 24mg την ημέρα, πρέπει να αποφασισθεί ελάττωση της δόσης στα 16mg την ημέρα.
- Δεν εμφανίζεται υποτροπή μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας (π.χ. σε προετοιμασία για χειρουργείο).

Παιδιά

Το REMINYL δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

Ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια

Τα επίπεδα της γκαλανταμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας, με βάση φαρμακοκινητικό πρότυπο, συνιστάται η δοσολογία να ξεκινά με ένα καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 8mg κάθε δεύτερη μέρα, κατά προτίμηση το πρωί, για μία εβδομάδα. Στη συνέχεια οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν με 8 mg μια φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι ημερήσιες δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 16 mg. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh μεγαλύτερη από 9) η χρήση του REMINYL αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με μικρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη μεγαλύτερη από 9ml/min δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρη

κρεατινίνης μικρότερη από 9ml/min), η χρήση του REMINYL αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Συγχορηγούμενη θεραπεία

Σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς των ενζυμικών συστημάτων CYP2D6 ή CYP3A4 πρέπει να ληφθούν υπόψη μειώσεις στη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Το REMINYL δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην υδροβρωμική γκαλανταμίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Λόγω έλλειψης διαθέσιμων στοιχείων για τη χρήση του REMINYL σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh μεγαλύτερη από 9) και σοβαρή νεφρική (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 9ml/min) ανεπάρκεια, η χρήση του REMINYL σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται. Το REMINYL αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν σημαντική έκπτωση και της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το REMINYL ενδείκνυται σε ασθενείς με ήπια έως μετρίως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer. Σε ασθενείς με άλλους τύπους άνοιας ή άλλους τύπους διαταραχών της μνήμης δεν έχει αποδειχθεί το όφελος του REMINYL. Σε 2 κλινικές μελέτες διάρκειας 2 ετών σε άτομα με την επονομαζόμενη ήπια γνωσιακή διαταραχή (ηπιότεροι τύποι διαταραχών της μνήμης που δεν πληρούν τα κριτήρια της άνοιας τύπου Alzheimer) η θεραπεία με REMINYL απέτυχε να αποδείξει κάποιο όφελος είτε στην επιβράδυνση της νοητικής εξασθένησης ή στην μείωση της κλινικής μετατροπής προς άνοια. Το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα REMINYL ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo), 14/1026 (1,4%) ασθενείς σε REMINYL και 3/1022 (0,3%) ασθενείς σε placebo. Οι θάνατοι οφείλονταν σε διάφορα αίτια. Σχεδόν οι μισοί από τους θανάτους στην ομάδα του REMINYL φαίνεται να προήλθαν από διάφορες αγγειακές αιτίες (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιος θάνατος). Δεν είναι γνωστή η σημασία του ευρήματος αυτού για τη θεραπεία των ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer. Στη άνοια τύπου Alzheimer, διενεργήθηκαν κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας μόνο 6 μηνών. Σε αυτές τις μελέτες δεν εμφανίστηκε αυξημένη θνησιμότητα στις ομάδες REMINYL.

Η διάγνωση της άνοιας Alzheimer πρέπει να γίνει με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από ένα έμπειρο γιατρό. Η θεραπεία REMINYL πρέπει να γίνει με την επίβλεψη του γιατρού και πρέπει να ξεκινήσει μόνο αν υπάρχει διαθέσιμο άτομο που μπορεί να παρακολουθεί τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος από τον ασθενή.

Οι ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer χάνουν βάρος. Η θεραπεία με χολινεργικά, συμπεριλαμβανομένου του REMINYL, έχει συσχετισθεί με ελάττωση βάρους σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το σωματικό βάρος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται.

Όπως συμβαίνει και με άλλα χολινεργικά, το REMINYL πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις ακόλουθες περιπτώσεις:

Καρδιαγγειακές

Λόγω της φαρμακολογικής τους δράσης, τα χολινεργικά μπορεί να έχουν παρασυμπαθητικοτονικές δράσεις στην καρδιακή συχνότητα (π.χ. βραδυκαρδία). Η

πιθανότητα αυτής της δράσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή άλλες διαταραχές υπερκοιλιακής καρδιακής αγωγιμότητας ή σε αυτούς που κάνουν ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που μειώνουν σημαντικά την καρδιακή συχνότητα, όπως διγοξίνη και β-αναστολείς ή σε ασθενείς με διαταραχή ηλεκτρολυτών που δε διορθώνεται (π.χ. υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία).

Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση REMINYL σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους, π.χ. κατά την περίοδο αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, κατά την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, σε δευτέρου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό ή μεγαλύτερου, ασταθής στηθάγχη ή σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα NYHA ομάδας III- IV.

Σε μια συνοπτική ανάλυση όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer που ακολούθησαν αγωγή με REMINYL παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών. (βλ. λήμμα 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες)

Γαστρεντερικές

Ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν πεπτικά έλκη, π.χ. αυτοί που έχουν ιστορικό έλκους ή αυτοί που έχουν προδιάθεση σε αυτές τις καταστάσεις, πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα. Η χρήση του REMINYL δε συνιστάται σε ασθενείς με γαστρεντερική απόφραξη ή σε αυτούς που αναρρώνουν από χειρουργική επέμβαση γαστρεντερικού.

Νευρολογικές

Τα χολινεργικά πιστεύεται ότι υπάρχει πιθανότητα να προκαλέσουν γενικευμένους σπασμούς. Όμως, η εμφάνιση σπασμών μπορεί επίσης, να αποτελεί εκδήλωση της νόσου Alzheimer. Στις κλινικές μελέτες, δεν παρουσιάστηκε αύξηση στην εμφάνιση σπασμών με το REMINYL συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo). Σε σπάνιες περιπτώσεις αύξηση του χολινεργικού τόνου μπορεί να επιδεινώσει τα παρκινσονικά συμπτώματα.

Σε μια συνοπτική ανάλυση όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer που ακολούθησαν αγωγή με REMINYL παρατηρήθηκαν, όχι συχνά, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση γκαλανταμίνης σε ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλική νόσο.

Πνευμονικές

Τα χολινεργικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρού άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονικής νόσου ή ενεργές πνευμονικές λοιμώξεις (π.χ. πνευμονία).

Ουρογεννητικό

Η χρήση του REMINYL δε συνιστάται σε ασθενείς με απόφραξη στην αποχετευτική μούρα του ουροποιητικού ή μετά από χειρουργική επέμβαση ουροδόχου κύστης.

Αναισθησία

Η γκαλανταμίνη, σαν χολινεργικό, είναι πιθανό να προκαλέσει υπερβολική μυϊκή χάλαση σουκκινυλοχολινικού τύπου κατά τη διάρκεια αναισθησίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ψευδοχολινεστεράσης.

Άλλα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα μη ανοχής της φρουκτόζης, δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σουκράσης-ισομαλτάσης, δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, η γκαλανταμίνη δεν πρέπει να συγχωρηγείται μαζί με άλλα χολινεργικά (όπως ambenonium, δονεπεξίλη, νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, ριβαστιγμίνη ή συστηματικά χορηγούμενη πιλοκαρπίνη). Η γκαλανταμίνη έχει τη δυνατότητα να ανταγωνίζεται τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμάκων. Σε περίπτωση που χρειαστεί απότομη διακοπή της αντιχολινεργικής θεραπείας, όπως η ατροπίνη, υπάρχει πιθανός κίνδυνος να αυξηθεί η δράση της γκαλανταμίνης. Όπως αναμένεται με τα χολινεργικά, φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση είναι πιθανή με φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που μειώνουν σημαντικά την καρδιακή συχνότητα όπως διγοξίνη, β-αναστολείς, συγκεκριμένοι ανταγωνιστές του ασβεστίου και αμιωδαρόνη. Χρειάζεται προσοχή με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*). Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η λήψη ΗΚΓ.

Η γκαλανταμίνη, σαν χολινεργικό, είναι πιθανό να προκαλέσει υπερβολική μυϊκή χάλαση σουκκινυλοχολινικού τύπου κατά τη διάρκεια αναισθησίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ψευδοχολινεστεράσης.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Πολλαπλές μεταβολικές οδοί και νεφρική απέκκριση εμπλέκονται στην αποβολή της γκαλανταμίνης. Η πιθανότητα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρή. Ωστόσο, η εμφάνιση σημαντικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να είναι κλινικά σημαντική σε εξατομικευμένες περιπτώσεις.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με τροφή επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης της γκαλανταμίνης αλλά δεν επηρεάζει την έκταση της απορρόφησης. Συνιστάται το REMINYL να λαμβάνεται με φαγητό ώστε να μειώνονται οι χολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γκαλανταμίνης

Τυπικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έδειξαν μια αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα της γκαλανταμίνης περίπου 40% κατά τη διάρκεια συγχωρήγησης με παροξετίνη (ένας ισχυρός αναστολέας CYP2D6) και περίπου 30% και 12% κατά τη διάρκεια συγχωρήγησης με κετοконаζόλη και ερυθρομυκίνη (και τα δύο αναστολείς CYP3A4). Συνεπώς, κατά τη διάρκεια έναρξης της θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, παροξετίνη ή φλουοξετίνη) ή του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ριτοναβίρη), οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν μια αυξημένη εμφάνιση χολινεργικών παρενεργειών, κυρίως ναυτία και έμετο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, βάσει της ανοχής, πρέπει να αποφασισθεί ελάττωση της δόσης συντήρησης του REMINYL (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επίδραση της γκαλανταμίνης στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων

Θεραπευτικές δόσεις REMINYL 24mg/ημέρα δεν επηρεάζουν την κινητική της διγοξίνης παρόλο που μπορεί να παρουσιαστούν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλέπε επίσης φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις).

Θεραπευτικές δόσεις REMINYL 24mg/ημέρα δεν είχαν καμία επίδραση στην κινητική και στο χρόνο προθρομβίνης της βαρφαρίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για το REMINYL σε κύηση. Μελέτες σε ζώα δείχνουν μια μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων και νεογνών (βλέπε παράγραφο 5.3). Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να γίνει χορήγηση σε έγκυο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν η γκαλανταμίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Για το λόγο αυτό, γυναίκες που λαμβάνουν REMINYL δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το REMINYL μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες (συχνότητα $\geq 5\%$ και δύο φορές τη συχνότητα του εικονικού φαρμάκου-placebo) ήταν ναυτία, έμετος, διάρροια, επιγαστρικό άλγος, δυσπεψία, ανορεξία, κόπωση, ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία και ελάττωση βάρους. Η ναυτία, ο έμετος και η ανορεξία παρατηρήθηκαν συχνότερα στις γυναίκες.

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες (συχνότητα $\geq 5\%$ και $\geq$ εικονικού φαρμάκου-placebo) ήταν σύγχυση, κατάθλιψη, πτώσεις, κάκωση, αϋπνία, ρινίτιδα και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με χορήγηση των καψάκιων παρατεταμένης αποδέσμευσης REMINYL μία φορά την ημέρα, ήταν παρόμοιες ως προς τη συχνότητα και τη φύση με αυτές που παρατηρήθηκαν με τα δισκία.

Η πλειονότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου εξατομίκευσης της δοσολογίας. Η ναυτία και ο έμετος, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, διήρκεσαν λιγότερο από μια εβδομάδα στις περισσότερες περιπτώσεις και οι πιο πολλοί ασθενείς είχαν μόνο ένα επεισόδιο. Χορήγηση αντιεμετικής αγωγής και εξασφάλιση πρόσληψης επαρκούς ποσότητας υγρών μπορεί να αποβούν χρήσιμα σε αυτές τις περιπτώσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Ασυνήθεις	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Μολύνσεις και λοιμώξεις		Ρινίτιδα Λοιμώξεις του ουροποιητικού σωλήνα			
Διαταραχές του		Ανορεξία		Αφυδάτωση	

μεταβολισμού και της θρέψης		Μείωση βάρους		(που οδηγεί σε νεφρική διαταραχή και νεφρική ανεπάρκεια) Υποκαλιαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Σύγχυση Κατάθλιψη (πολύ σπάνια με τάσεις αυτοκτονίας) Αϋπνία		Επιθετικότητα Διέγερση Ψευδαισθήσεις	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ήλιγγος Υπνηλία Συγκοπή Τρόμος	Παραισθησία	Επιληπτικές κρίσεις	Επιδείνωση παρκινσονισμού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοή		
Καρδιακές διαταραχές			Κολπική αρρυθμία Έμφραγμα του μυοκαρδίου Ισχαιμία του μυοκαρδίου Αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία (σοβαρή)	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές			Αγγειακή εγκεφαλική νόσος Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο		Υπόταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Έμετος Ναυτία	Επιγάστριο άλγος Διάρροια Δυσπεψία			Δυσφαγία Αιμορραγία γαστρεντερικού
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Εξάνθημα	Αυξημένη εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Κράμπες του κάτω άκρου		
Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης		Αδυναμία Κόπωση Πυρετός Κεφαλαλγία Αίσθημα κακουχίας			

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση Τραύμα			
--	--	-----------------	--	--	--

Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000) και πολύ σπάνιες (<1/10000).

Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οφείλονται στις χολινεργικές ιδιότητες της γκαλανταμίνης ή σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις ή επιδεινώσεις των προϋπαρχόντων παθολογικών καταστάσεων γεγονός σύνηθες στα ηλικιωμένα άτομα.

4.9 Υπερδοσολογία Συμπτώματα

Τα σημεία και συμπτώματα από σοβαρή υπερδοσολογία με REMINYL αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά της υπερδοσολογίας των άλλων χολινεργικών. Αυτές οι επιδράσεις, γενικά, εμπλέκουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και τις νευρομυϊκές συνάψεις. Εκτός από τη μυϊκή αδυναμία ή τις δεσμιδώσεις, ορισμένα ή όλα τα συμπτώματα μιας χολινεργικής κρίσης μπορεί ν'αναπτυχθούν:

Σοβαρή ναυτία, έμετος, γαστρεντερικοί σπασμοί, σιελόρροια, δακρύρροια, ούρηση, αφόδευση, εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπόταση, κυκλοφορική κατέρειψη και σπασμοί. Αυξημένη μυϊκή αδυναμία μαζί με τραχειακές υπερεκκρίσεις και βρογχόσπασμο μπορεί να οδηγήσουν σε ζωτικής σημασίας καταστολή της λειτουργίας της αναπνευστικής οδού.

Σε μια αναφορά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκε βραδυκαρδία, επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία και πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsade de pointes*) συνοδευόμενα από μικρή απώλεια των αισθήσεων, γεγονός που συνδυάστηκε με την ακούσια λήψη οκτώ δισκίων των 4mg (32mg συνολικά) σε διάστημα μιας ημέρας.

Θεραπεία

Όπως σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοσθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Σε σοβαρές καταστάσεις, αντιχολινεργικά, όπως ατροπίνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν γενικό αντίδοτο των χολινομιμητικών. Συνιστάται εναρκτήρια δόση των 0,5mg – 1,0mg ενδοφλεβίως, με επακόλουθες δόσεις ανάλογες προς την κλινική απόκριση.

Επειδή οι τεχνικές για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνεχώς εξελίσσονται, συνιστάται να επικοινωνήσετε με το Κέντρο Δηλητηριάσεων ώστε να σας δοθούν οι πιο πρόσφατες συστάσεις για την αντιμετώπιση μιας υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα κατά της άνοιας
Κωδικός ATC: N06DA04

Η γκαλανταμίνη, τριτοταγές αλκαλοειδές, είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης. Επιπρόσθετα, η γκαλανταμίνη, αυξάνει την ενδογενή δράση της ακετυλοχολίνης στους νικοτινικούς υποδοχείς, πιθανότατα

μέσω της σύνδεσης με ένα αλλοστερικό σημείο του υποδοχέα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια αυξημένη δραστηριότητα στο χολινεργικό σύστημα σχετιζόμενη με βελτιωμένη γνωστική λειτουργία που μπορεί να επιτευχθεί σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer.

Κλινικές μελέτες

Το REMINYL αρχικά αναπτύχθηκε με τη μορφή των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης για χορήγηση 2 φορές την ημέρα. Οι αποτελεσματικές δόσεις του REMINYL σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο-placebo, κλινικές μελέτες, που είχαν διάρκεια 5 με 6 μήνες, ήταν 16, 24 και 32mg την ημέρα. Από αυτές τις δόσεις τα 16 και 24mg την ημέρα κρίθηκε ότι έχουν την καλύτερη αναλογία οφέλους/κινδύνου και υποστηρίζονται σαν συνιστώμενες δόσεις συντήρησης. Η αποτελεσματικότητα του REMINYL έχειδειχθεί με μετρήσεις που εκτιμούν τρεις μείζονες ομάδες συμπτωμάτων της νόσου και μια σφαιρική κλίμακα: ADAS-Cog/11 (επί της λειτουργικότητας στηριζόμενη εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας), DAD και ADCS-ADL-Καταγραφή (μετρήσεις των φυσικών και ενόργανων Δραστηριοτήτων της Καθημερινής Ζωής), Νευροψυχιατρική Καταγραφή (κλίμακα που μετρά τις διαταραχές συμπεριφοράς) και CIBIC-plus (μέθοδος συνολικής εκτίμησης από ένα ανεξάρτητο γιατρό κατόπιν μιας κλινικής συνέντευξης με τον ασθενή και αυτόν που επιβλέπει τον ασθενή).

Συνολική ανάλυση ανταπόκρισης με βάση τουλάχιστον 4 σημεία βελτίωσης στην ADAS-Cog/11 σε σύγκριση με το αρχικό επίπεδο και στην CIBIC-plus Αμετάβλητη και Βελτιωμένη (1-4), και στην DAD/ADL Αμετάβλητη και Βελτιωμένη. Βλέπε παρακάτω Πίνακα

Θεραπεία	Τουλάχιστον 4 σημεία βελτίωσης από το αρχικό επίπεδο στην ADAS-Cog/11 και CIBIC-plus Αμετάβλητη και Βελτιωμένη							
	Μεταβολή στην DAD≥0 GAL-USA-1 και GAL-INT-1 (Μήνας 6)				Μεταβολή στην καταγραφή ADCS/ADL≥ 0 GAL-USA-10 (Μήνας 5)			
	N	n (%) ανταπόκριση	Σύγκριση με placebo		N	n (%) ανταπόκριση	Σύγκριση με placebo	
			Διαφ. (95%CI)	p-value ⁺			Διαφ. (95%CI)	p-value ⁺
<u>Κλασσική ITT</u> Placebo	422	21 (5.0)	-	-	273	18 (6.6)	-	-
Gal 16mg/ημέρα	-	-	-	-	266	39 (14.7)	8.1 (3,13)	0.003
Gal 24mg/ημέρα	424	60 (14.2)	9.2 (5,13)	<0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3,14)	0.002
<u>Trad. LOCF*</u> Placebo	412	23 (5.6)	-	-	261	17 (6.5)	-	-
Gal 16mg/ημέρα	-	-	-	-	253	36 (14.2)	7.7 (2,13)	0.005
Gal 24mg/ημέρα	399	58 (14.5)	8.9 (5,13)	<0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4,15)	0.001

⁺ Δοκιμή CMH διαφοράς από placebo

* LOCF: Τελευταία καταγραφή που μεταφέρθηκε

Η αποτελεσματικότητα των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης REMINYL μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, GAL-INT-10, χρησιμοποιώντας κλίμακωση της δόσης σε 4 εβδομάδες, ελαστικό δοσολογικό σχήμα των 16 ή 24mg /ημέρα για θεραπεία διάρκειας 6 μηνών. Τα δισκία REMINYL άμεσης αποδέσμευσης (immediate release, Gal-IR) προστέθηκαν ως θετική ομάδα ελέγχου. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τις κλίμακες ADAS-Cog/11 και CIBIC-plus ως κύριους παραμέτρους αποτελεσματικότητας και τις κλίμακες ADCS-ADL και NPI ως δευτερογενείς παραμέτρους αποτελεσματικότητας. Παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην κλίμακα ADAS-Cog/11 με τα καψακία παρατεταμένης αποδέσμευσης REMINYL (Gal-PR) σε σχέση με το εικονικό

φάρμακο, αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά στην κλίμακα CIBIC-plus σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα στην κλίμακα ADAS-ADL ήταν στατιστικώς σημαντικά βελτιωμένα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 26.

Συνολική ανάλυση ανταπόκρισης την Εβδομάδα 26 με βάση τουλάχιστον 4 σημεία βελτίωσης στην ADAS-Cog/11, συνολική ADL Αμετάβλητη + Βελτιωμένη (≥ 0) και μη επιδείνωση στην CIBIC-plus (1-4). Βλέπε παρακάτω Πίνακα

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	p-value (Gal-PR* vs. Placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Συνολική Ανταπόκριση: n (%)	20 (8.2)	43 (19.1)	38 (16.0)	0.008
[†] Δισκία άμεσης αποδέσμευσης (Immediate-Release Tablets)				
* Καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης (Prolonged-release capsules)				

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η γκαλανταμίνη είναι ένα αλκαλικό παράγωγο με μία σταθερά ιονισμού (pKa 8.2). Είναι ελαφρώς λιπόφιλη και έχει συντελεστή κατανομής (Log P) σε n-οκτανόλη/ρυθμιστικό διάλυμα (pH 12) 1.09. Η διαλυτότητα στο νερό (pH 6) είναι 31mg/ml. Η γκαλανταμίνη έχει τρία χειρόμορφα κέντρα. Η S, R, S-μορφή είναι αυτή που εμφανίζεται στη φύση. Η γκαλανταμίνη μεταβολίζεται μερικώς από διάφορα κυτοχρώματα, κυρίως από τα CYP2D6 και CYP3A4. Ορισμένοι από τους μεταβολίτες που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της αποικοδόμησης της γκαλανταμίνης έδειξαν να είναι δραστικοί *in vitro* αλλά όχι σημαντικοί *in vivo*.

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΓΚΑΛΑΝΤΑΜΙΝΗΣ

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της γκαλανταμίνης είναι υψηλή, 88,5±5,4%. Τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι βιοϊσοδύναμα με τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης που χορηγούνται δύο φορές την ημέρα σε σχέση με την AUC_{24h} και τη C_{min}. Η τιμή C_{max} επιτυγχάνεται 4,4 ώρες και είναι περίπου 24% μικρότερη από αυτή των δισκίων. Η τροφή δεν έχει σημαντική επίδραση στην AUC των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η C_{max} αυξήθηκε κατά 12% και η T_{max} αυξήθηκε περίπου κατά 30 λεπτά όταν τα καψάκια δόθηκαν μετά από τροφή. Ωστόσο, αυτές οι αλλαγές είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντικές.

Κατανομή

Ο κύριος όγκος κατανομής είναι 175 L. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, 18%.

Μεταβολισμός

Μέχρι 75% της χορηγούμενης δόσης γκαλανταμίνης απομακρύνεται μέσω μεταβολισμού. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το CYP2D6 συμμετέχει στο σχηματισμό της Ο-διμεθυλογκαλανταμίνης και το CYP3A4 συμμετέχει στο σχηματισμό της Ν-οξειδογκαλανταμίνης. Τα επίπεδα της απέκκρισης της ολικής ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ αυτών με περιορισμένο και εκτεταμένο διά του

CYP2D6 μεταβολισμό. Στο πλάσμα από άτομα με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό, η αμετάβλητη γκαλανταμίνη και το γλυκουρονίδιο της ήταν υπεύθυνες για το πλείστον της ραδιενεργού δραστηριότητας του δείγματος. Κανένας από τους ενεργούς μεταβολίτες της γκαλανταμίνης (νοργκαλανταμίνη, Ο-απομεθυλογκαλανταμίνη και Ο-απομεθυλο-νοργκαλανταμίνη) δεν μπορούσε να ανιχνευθεί στην ασύζευκτη μορφή τους σε πλάσμα από άτομα με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό μετά από μια απλή δόση. Η νοργκαλανταμίνη ήταν ανιχνεύσιμη στο πλάσμα ασθενών μετά από πολλές δόσεις, αλλά δεν εκπροσωπούσε περισσότερο από 10% των επιπέδων της γκαλανταμίνης. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το δυναμικό αναστολής της γκαλανταμίνης επί των μειζόνων μορφών του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 είναι πολύ χαμηλό.

Απέκκριση

Η συγκέντρωση στο πλάσμα της γκαλανταμίνης ελαττώνεται διεκθετικά, με τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 8-10 ώρες σε υγιή άτομα. Η τυπική της από του στόματος χορήγησης κάθαρση σε πληθυσμό-στόχο είναι περίπου 200ml/min με διατομικές διακυμάνσεις 30% όπως προκύπτει από την ανάλυση πληθυσμού που ελάμβανε δισκία άμεσης αποδέσμευσης. Επτά ημέρες μετά από μια απλή από του στόματος δόση των 4mg ³H-γκαλανταμίνης, το 90-97% της ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 2,2-6,3% στα κόπρανα. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση και από του στόματος χορήγηση, το 18-22% της δόσης απεκκρίθηκε σαν αμετάβλητη γκαλανταμίνη στα ούρα σε 24 ώρες, με μια νεφρική κάθαρση των 68,4 $\pm$ 22,0 ml/min, η οποία εκπροσωπεί το 20-25% της συνολικής κάθαρσης πλάσματος.

Γραμμικότητα δόσης

Η φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης στα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης REMINYL είναι αναλογική της δόσης μέσα στο εύρος δόσης που μελετήθηκε των 8 mg έως 24 mg σε ομάδες ηλικιωμένων και νεαρών.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς υποδηλώνουν ότι οι συγκεντρώσεις της γκαλανταμίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με νόσο Alzheimer είναι 30-40% υψηλότερα από αυτά σε νέα υγιή άτομα κυρίως εξαιτίας της προχωρημένης ηλικίας και της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση στις γυναίκες είναι 20% χαμηλότερη σε σύγκριση με τους άνδρες. Η κάθαρση της γκαλανταμίνης σε άτομα με περιορισμένο δια του CYP2D6 μεταβολισμό είναι περίπου 25% χαμηλότερη από αυτή σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό, αλλά δεν παρατηρήθηκε διφασικότητα στον πληθυσμό. Συνεπώς, η μεταβολική κατάσταση ενός ασθενούς δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κλινική συσχέτιση στον γενικό πληθυσμό.

Η φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης σε ασθενείς με μικρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) ήταν συγκρίσιμη με αυτή σε υγιή άτομα. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7-9), η συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη (AUC) και ο χρόνος ημιζωής της γκαλανταμίνης ήταν αυξημένος κατά περίπου 30% (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η απέκκριση της γκαλανταμίνης ελαττώνεται επί μειωμένης κάθαρσης κρεατινίνης όπως παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Σε σύγκριση με ασθενείς με Alzheimer, τα μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα των συγκεντρώσεων στο πλάσμα δεν είναι αυξημένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $\geq$ 9ml/min. Για το λόγο αυτό, δεν αναμένεται αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές στην δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2)

ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ/ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση μεταξύ του μέσου όρου συγκεντρώσεων στο πλάσμα και των παραμέτρων αποτελεσματικότητας (π.χ. Μεταβολή στην ADAS-Cog11 και CIBIC-plus στο μήνα 6) στις μεγάλες μελέτες φάσης ΙΙΙ με δοσολογικό σχήμα 12 και 16mg δύο φορές την ημέρα.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ασθενείς που είχαν πάθει συγκοπή ήταν στα ίδια πλαίσια με τους άλλους ασθενείς στην ίδια δόση.

Η εμφάνιση της ναυτίας φάνηκε να συσχετίζεται με υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Προκλινικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο, εκτός από αυτό που αναμένεται από την φαρμακοδυναμική δράση της γκαλανταμίνης. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, γενοτοξικότητας και δυνητικής καρκινογένεσης.

Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή έδειξαν μια μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη των αρουραίων και κουνελιών, σε δόσεις που είναι κάτω από το όριο τοξικότητας στις εγκύους γυναίκες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Σφαιρίδια παρατεταμένης αποδέσμευσης

Diethyl phthalate

Ethylcellulose

Hypromellose

Macrogol

Maize starch

Sucrose

Καψάκια

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Τα καψάκια των 16mg επίσης περιέχουν red ferric oxide (E172).

Τα καψάκια των 24mg επίσης περιέχουν red ferric oxide (E172) και yellow ferric oxide (E172).

Μελάνι τυπώματος

Benzoic acid (E210)

Black ferric oxide (E172)

Dimethyl siloxanes

Glycerides

Lecithin (soya) (E322)

Methylcellulose

Polyethylene glycol

Polyethylene glycol stearate

Shellac

Sorbic Acid

Xanthum gum

6.2 Ασυμβατότητες
Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής
2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος
Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαθέσιμα μεγέθη συσκευασίας:

8 mg:

7 ή 28 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (PVC-PE-PVDC/Alu blister)-
300 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (HDPE φιάλη).

16 mg:

28, 56 ή 84 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (PVC-PE-PVDC/Alu blister)-
300 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (HDPE φιάλη).

24 mg:

28, 56 ή 84 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (PVC-PE-PVDC/Alu blister)-
300 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (HDPE φιάλη).

8 mg + 16 mg (συσκευασία έναρξης θεραπείας):

28 x 8 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (PVC-PE-PVDC/Alu blister)
και 28 x 16 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (PVC-PE-PVDC/Alu blister).

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού
Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική ΑΕΒΕ, Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα,
Τηλ: 210 61 40 061

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Reminyl PR.CAP 8 mg/CAP: 11761/22.2.2005
Reminyl PR.CAP 16 mg/CAP: 11762/22.2.2005
Reminyl PR.CAP 24 mg/CAP: 11763/22.2.2005
Reminyl PR.CAP 8 mg + 16 mg: 11764/22.2.2005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
22.2.2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
14.09.2006