

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bergal SR 8 mg harde capsules met verlengde afgifte
 Bergal SR 16 mg harde capsules met verlengde afgifte
 Bergal SR 24 mg harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

8 mg: Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 8 mg galantamine (als hydrobromide).
16 mg: Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 16 mg galantamine (als hydrobromide).
24 mg: Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 24 mg galantamine (als hydrobromide).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte.

8 mg: Witte capsules, maat 2 (lengte van de capsule: 17,6 – 18,4 mm) met een G8 inscriptie op het kapje van de capsule. De inhoud van de capsule is een witte ovale tablet kern met verlengde afgifte.

16 mg: Roze capsules, maat 1 (lengte van de capsule: 19,0 – 19,8 mm) met een G16 inscriptie op het kapje van de capsule. De inhoud van de capsule zijn twee witte, ovale tablet kernen met verlengde afgifte.

24 mg: Oranje roze capsules, maat 0 el (lengte van de capsule: 23,8 – 24,6 mm) met een G24 inscriptie op het kapje van de capsule. De inhoud van de capsule zijn drie witte, ovale tablet kernen met verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bergal SR heeft als indicatie de symptomatische behandeling van milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimer type.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen/Ouderen

Vóór aanvang van de behandeling

De diagnose dat het naar waarschijnlijkheid dementie van het Alzheimer type betreft, dient adequaat vastgesteld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen (zie rubriek 4.4).

Aanvangsdosering

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 8 mg/dag gedurende 4 weken.

Onderhoudsdosering

- De verdraagbaarheid voor en dosering van galantamine dienen op regelmatige basis herbeoordeeld te worden, bij voorkeur binnen drie maanden na aanvang van de Daarna dienen

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

het klinisch voordeel van galantamine en de verdraagbaarheid door de patiënt op regelmatige basis herbeoordeeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang er een gunstig therapeutisch effect is en de patiënt de behandeling met galantamine verdraagt. Het stopzetten van de behandeling dient overwogen te worden wanneer geen therapeutisch effect meer aanwezig is of de patiënt de behandeling niet meer verdraagt.

- De initiële onderhoudsdosis bedraagt 16 mg/dag. Patiënten dienen deze dosis gedurende ten minste 4 weken aan te houden.
- Een verhoging van de onderhoudsdosis tot 24 mg/dag dient, op individuele basis, te worden overwogen, na een adequate beoordeling met inbegrip van een evaluatie van het klinische voordeel en de verdraagbaarheid.
- Bij patiënten die geen verhoogde respons vertonen met een dagdosis van 24 mg of die deze dosis niet verdragen, dient een dosisvermindering tot 16 mg/dag te worden overwogen.

Stopzetten van de behandeling

Er zijn geen rebound-effecten na een plotselinge beëindiging van de behandeling (bijvoorbeeld als voorbereiding op een operatie).

Overschakelen naar Bergal SR harde capsules met verlengde afgifte van galantamine tabletten of galantamine orale oplossing

Het wordt aanbevolen de patiënt dezelfde totale dagelijkse dosis galantamine toe te dienen. Patiënten die overschakelen naar de éénmaal daagse toediening dienen hun laatste dosis galantamine tabletten of -orale oplossing 's avonds te nemen en de volgende ochtend te starten met Bergal SR harde capsules met verlengde afgifte.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de nierfunctie kunnen de plasmaconcentraties van galantamine verhoogd zijn (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een creatinineklaring > 9 ml/min is geen aanpassing van de dosis vereist. Het gebruik van galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring <9 ml/min (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de leverfunctie kunnen de plasmaconcentraties van galantamine verhoogd zijn (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 7-9) wordt op basis van farmacokinetische modellen aanbevolen de behandeling te beginnen met één capsule met verlengde afgifte van 8 mg om de dag, bij voorkeur 's ochtends in te nemen, gedurende één week. Daarna dienen patiënten verder te gaan met 8 mg eenmaal per dag, gedurende vier weken. De dagelijkse dosis mag bij deze patiënten niet meer dan 16 mg bedragen. Bij patiënten met een ernstige vermindering van de leverfunctie (Child-Pughscore > 9) is het gebruik van galantamine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een lichte vermindering van de leverfunctie is geen aanpassing van de dosis vereist.

Bijkomende behandelingen

Bij patiënten die behandeld worden met krachtige remmers van CYP2D6 of CYP3A4, kan een dosisvermindering worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van galantamine bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Bergal SR harde capsules met verlengde afgifte moeten eenmaal per dag 's ochtends, bij voorkeur bij de maaltijd, worden toegediend. De capsules moeten in hun geheel met vloeistof worden ingenomen. Ze mogen niet gekauwd of verbrijzeld worden.

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Voor patiënten met slikproblemen: de capsules kunnen geledigd worden en de tabletkern(en) worden ingeslikt met wat vloeistof. De inhoud van de capsules (tabletkernen) mag niet gekauwd of verbrijzeld worden.

Zorg voor voldoende inname van vloeistof tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van galantamine door patiënten met een ernstige vermindering van de leverfunctie (Child-Pughscore > 9) en door patiënten met een creatinineklaring < 9 ml/min, is galantamine in deze populatie gecontra-indiceerd. Galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met zowel een ernstige nier- als leverstoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Types van dementie

Bergal SR is geïndiceerd voor een patiënt met milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. De werking van galantamine bij patiënten met andere types dementie of andere vormen van geheugenstoornissen zijn niet vastgesteld. In twee klinische studies, die twee jaar duurden, bij personen met zogenaamde milde cognitieve stoornis (mildere types van geheugenstoornis die niet voldoen aan de criteria van dementie van het Alzheimerstype) kon galantaminetherapie geen voordeel aantonen in het vertragen van cognitieve achteruitgang of het vertragen van de klinische overgang naar dementie. Het sterftecijfer in de galantaminegroep was significant hoger dan in de placebogroep, 14/1026 (1,4%) van de patiënten op galantamine en 3/1022 (0,3%) van de patiënten op placebo. De sterfte had diverse oorzaken. Ongeveer de helft van de sterfte op galantamine had verschillende vasculaire oorzaken (myocardinfarct, beroerte en plotselinge dood). De relevantie van deze bevindingen voor de behandeling van patiënten met dementie van het Alzheimerstype is onbekend.

Er is geen verhoogde mortaliteit waargenomen in de galantaminegroep in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek op lange termijn bij 2045 patiënten met licht tot matig ernstige ziekte van Alzheimer. Het mortaliteitspercentage in de placebogroep was significant hoger dan in de galantaminegroep. Er waren 56/1021 (5,5%) sterfgevallen bij patiënten op placebo en 33/1024 (3,2%) sterfgevallen bij patiënten op galantamine (*hazard ratio* en 95 % betrouwbaarheidsintervallen van 0,58 [0,37; 0,89]; $p=0,011$).

De diagnose van dementie van het Alzheimerstype dient volgens de huidige richtlijnen te worden gesteld door een ervaren arts. Behandeling met galantamine dient te gebeuren onder toezicht van een arts en mag alleen worden gestart als een verzorger aanwezig is om regelmatig de inname van het geneesmiddel door de patiënt te controleren.

Ernstige huidreacties

Bij patiënten die behandeld worden met Bergal SR zijn ernstige huidreacties (syndroom van Stevens-Johnson en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem) gemeld (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen patiënten te informeren over tekenen van ernstige huidreacties en het gebruik van Bergal SR stop te zetten bij de eerste tekenen van huiduitslag.

Gewichtscontrole

Patiënten met de ziekte van Alzheimer verliezen gewicht. Behandeling met cholinesteraseremmers, zoals galantamine, is geassocieerd met gewichtsverlies bij deze patiënten. Daarom dient het lichaamsgewicht te worden gevolgd tijdens de behandeling.

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Omstandigheden die voorzichtigheid vereisen

Evenals bij andere cholinomimetica moet galantamine bij onderstaande aandoeningen met voorzichtigheid worden toegediend:

Hartaandoeningen

Vanwege de farmacologische activiteit kunnen cholinomimetica vagotone effecten hebben op de hartfrequentie (inclusief bradycardie en alle andere vormen van atrioventriculaire knoop blok (zie rubriek 4.8)). Deze activiteit kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met een ‘sick-sinus syndrome’ of met andere supraventriculaire geleidingsstoornissen of wanneer zij tevens geneesmiddelen gebruiken die de hartfrequentie significant verminderen, zoals digoxine en β -blokkers of bij patiënten met een ongecorrigeerde electrolytenverstoring (bijv. hyperkaliëmie, hypokaliëmie).

Daarom dient men voorzichtig te zijn als galantamine wordt toegediend aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, bijv. meteen na een myocardinfarct, hernieuwd optreden van atriumfibrillatie, tweedegraads hartblok of hoger, onstabiele angina pectoris of congestief hartfalen, voornamelijk NYHA (New York Heart Association) groep III – IV.

Er zijn meldingen geweest van QTc-verlenging bij patiënten die therapeutische doses galantamine gebruikten en van torsade de pointes in verband met overdosering (zie rubriek 4.9). Galantamine moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met verlenging van het QTc-interval, bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden, of bij patiënten met relevante reeds bestaande hartaandoeningen of elektrolytenstoornissen.

In een gepoolde analyse van placebo-gecontroleerde studies bij patiënten met dementie van het Alzheimerstype die werden behandeld met galantamine, werd een verhoogde incidentie van bepaalde cardiovasculaire bijwerkingen gezien (zie rubriek 4.8).

Gastro-intestinale stoornissen

Patiënten met een verhoogd risico voor het ontstaan van een ulcus pepticum, bijvoorbeeld met een voorgeschiedenis van ulcus of met aanleg voor deze aandoening, waaronder gelijktijdig gebruik van non-steroidal anti-inflammatoire drugs (NSAID's), moeten gecontroleerd worden op symptomen. Voor patiënten met een gastro-intestinale obstructie of die herstellen van een gastro-intestinale operatie wordt het gebruik van galantamine niet aanbevolen.

Zenuwstelselaandoeningen

Epileptische aanvallen zijn gerapporteerd met galantamine (zie rubriek 4.8). Epileptische activiteit kan ook een gevolg zijn van het beloop van de ziekte van Alzheimer. Een verhoging van de cholinerge tonus kan symptomen geassocieerd met extrapiramidale aandoeningen verergeren (zie rubriek 4.8).

In een gepoolde analyse van placebo-gecontroleerde studies bij patiënten met dementie van het Alzheimerstype die werden behandeld met galantamine, werden soms cerebrovasculaire aandoeningen gezien (zie rubriek 4.8). Dit dient in acht te worden genomen als men galantamine toedient aan patiënten met cerebrovasculaire ziekten.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige astma of obstructieve longaandoeningen of actieve longinfecties (bijv. pneumonie), moeten cholinomimetica met voorzichtigheid worden voorgeschreven.

Nier- en urinewegaandoeningen

Het gebruik van galantamine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een obstructie van de urinewegen of die herstellen van een blaasoperatie.

Chirurgische en medische behandelingen

Zoals met andere cholinomimetica is het mogelijk dat galantamine de door succinylcholine geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterkt, in het bijzonder in gevallen van

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

pseudocholinesterasedeficiëntie.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Vanwege het werkingsmechanisme mag galantamine niet gelijktijdig met andere cholinomimetica (zoals ambenonium, donezepil, neostigmine, pyridostigmine, rivastigmine of systemisch toegediend pilocarpine) worden gebruikt. Galantamine kan mogelijk het effect van anticholinerge medicaties antagoneren. Als anticholinergische medicatie zoals atropine abrupt gestopt wordt, bestaat er een mogelijk risico dat de effecten van galantamine worden versterkt. Zoals te verwachten bij het gebruik van cholinomimetica is een farmacodynamische interactie mogelijk met geneesmiddelen die de hartfrequentie significant verlagen, zoals digoxine, β -blokkers, bepaalde calciumkanaalblokkers en amiodaron. Voorzichtigheid is geboden met geneesmiddelen die mogelijk ‘torsades de pointes’ veroorzaken. In dergelijke gevallen dient een ECG te worden overwogen.

Vanwege de cholinomimetische eigenschappen kan galantamine de door succinylcholine geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterken, voornamelijk bij gevallen van pseudocholinesterasedeficiëntie.

Farmacokinetische interacties

Galantamine wordt zowel door verschillende metabole routes als via de nieren geëlimineerd. De mogelijkheid op klinisch relevante interacties is klein. Toch kan het optreden van significante interacties in individuele gevallen klinisch relevant zijn.

Wanneer galantamine gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, wordt de absorptiesnelheid van galantamine vertraagd. De mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. Het verdient aanbeveling Bergal SR gelijktijdig met voedsel in te nemen om cholinerge bijwerkingen te minimaliseren.

Andere geneesmiddelen met een invloed op het metabolisme van galantamine

Formele interactiestudies toonden een verhoging van de biologische beschikbaarheid van galantamine aan van ongeveer 40% bij gelijktijdige toediening met paroxetine (een krachtige CYP2D6-remmer) en van 30% en 12% bij gelijktijdige toediening met ketoconazol en erytromycine (beide CYP3A4-remmers). Hierdoor kunnen patiënten die een behandeling zijn gestart met krachtige remmers van CYP2D6 (zoals kinidine, paroxetine of fluoxetine) of van CYP3A4 (zoals ketoconazol of ritonavir) méér cholinerge bijwerkingen ervaren, voornamelijk misselijkheid en braken. In dat geval kan op basis van de verdraagzaamheid een verlaging van de onderhoudsdosis van galantamine worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Memantine, een N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor-antagonist, had, in een dosis van 10 mg eenmaal daags gedurende 2 dagen gevolgd door 10 mg tweemaal daags gedurende 12 dagen, geen effect op de farmacokinetiek van galantamine (als galantamine harde capsules met verlengde afgifte eenmaal daags 16 mg) bij steady state.

Effect van galantamine op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Therapeutische doses van 24 mg galantamine per dag hadden geen invloed op de kinetische parameters van digoxine, hoewel farmacodynamische interacties kunnen plaatsvinden (zie ook farmacodynamische interacties).

Therapeutische doses van 24 mg galantamine per dag hadden geen effect op de kinetiek en protrombine-tijd van warfarine.

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan galantamine tijdens de zwangerschap. Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is dan ook noodzakelijk bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of galantamine bij de mens met de moedermelk wordt uitgescheiden en er zijn geen studies verricht bij vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen die behandeld worden met galantamine mogen dan ook geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het effect van galantamine op vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Galantamine heeft een minimale tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Verschijnselen zijn duizeligheid en slaperigheid, vooral in de eerste weken na het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande tabel geeft de gegevens weer die zijn verkregen uit acht placebo-gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies (N=6502), vijf open-label klinische studies (N=1454), en post-marketing spontane rapportages. De meest gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid (21%) en braken (11%). Zij treden meestal tijdens de titratieperiode op, houden minder dan een week aan, en de meerderheid van de patiënten vertoont slechts één episode. Het voorschrijven van anti-emetica en voldoende drinken kan in deze omstandigheden nuttig zijn.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie waren bijwerkingen bij behandeling met één galantamine harde capsule met verlengde afgifte per dag, in frequentie en aard vergelijkbaar met de bijwerkingen bij een behandeling met tabletten.

Frequenties zijn gedefinieerd als:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kunnen niet worden geschat uit de beschikbare gegevens)

Orgaansysteem	Bijwerking frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen			Hypersensitiviteit	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Dehydratie	
Psychische stoornissen		Hallucinaties, Depressie	Hallucinaties visueel, auditieve hallucinatie	

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Zenuwstelselaandoeningen		Syncope, Duizeligheid, Tremor, Hoofdpijn, Somnolentie, Lethargie	Paresthesie, Dysgeusie, Hypersomnie, Aanvallen*, Extrapiramidale aandoening	
Oogaandoeningen			Gezichtsvermogen wazig	
Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen			Tinnitus	
Hartaandoeningen		Bradycardie	Supraventriculaire extrasystole, Atrioventriculair blok eerstegraads, Sinusbradycardie, Palpitaties	Compleet atrioventriculair blok
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	Hypotensie, Blozen	
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken, Misselijkheid	Abdominale pijn, Bovenbuikpijn, Diarree, Dyspepsie, Abdominaal ongemak	Kokhalzen	
Lever- en galaandoeningen				Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			Hyperhidrose	Syndroom van Stevens-Johnson; Acut gegeneraliseerd pustuleus exantheem; Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen	Spierzwakte	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid, Asthenie, Malaise		
Onderzoeken		Gewicht verlaagd	Leverenzymen verhoogd	
Letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen, Inscheuring		

* Klasse-gerelateerde effecten die werden gemeld met acetylcholinesterase-remmende antidementiva, zijn o.a. convulsies/epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Symptomen

Symptomen van een significante overdosering met galantamine zijn naar verwachting vergelijkbaar met die van een overdosering met andere cholinomimetica. Deze effecten doen zich doorgaans voor in het centraal zenuwstelsel, het parasympathische zenuwstelsel en de neuromusculaire synaps. Bovendien kunnen spierzwakte of fasciculaties en sommige of alle symptomen van een cholinerge crisis ontstaan: ernstige misselijkheid, braken, gastro-intestinale krampen, salivatie, tranen, urineren, defecatie, zweten, bradycardie, hypotensie, collaps en convulsies. Toenemende spierzwakte samen met tracheale hypersecretie en bronchospasmen kunnen tot een levensbedreigende aantasting van de luchtwegen leiden.

Er zijn post-marketingrapporten betreffende Torsade-de-pointes, QT-verlenging, bradycardie, ventriculaire tachycardie en een kort bewustzijnsverlies bij onopzettelijke overdosering met galantamine. In één geval waarin de dosering bekend was, waren acht 4 mg-tabletten (32 mg totaal) op één dag ingenomen.

Twee andere gevallen van onbedoelde inname van 32 mg (misselijkheid, braken en droge mond; misselijkheid, braken en pijn op de borst) en één van 40 mg (braken) hebben geleid tot korte ziekenhuisopnames ter observatie, met volledig herstel. Eén patiënt, aan wie 24 mg/dag was voorgeschreven en die in de twee voorgaande jaren last had gehad van hallucinaties, ontving bij vergissing 24 mg tweemaal daags gedurende 34 dagen en kreeg hallucinaties waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was. Een andere patiënt, aan wie 16 mg/dag van de drank was voorgeschreven, nam per ongeluk 160 mg (40 ml) in en kreeg een uur later last van transpiratie, braken, bradycardie en bijna-flauwvallen, waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was. Zijn symptomen verdwenen binnen 24 uur.

Behandeling

Zoals bij elke overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden ingesteld. In ernstige gevallen kunnen anticholinergica zoals atropine als algemeen antidotum voor cholinomimetica worden toegediend. Een initiële dosis van 0,5 tot 1,0 mg intraveneus wordt aanbevolen, gevolgd door doseringen op basis van de klinische respons.

Omdat de strategieën voor de behandeling van een overdosering zich voortdurend ontwikkelen, verdient het aanbeveling contact op te nemen met een toxicologisch centrum om de laatste aanbevelingen inzake het beleid bij overdosering te bepalen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen tegen dementie
ATC-code: N06DA04

Werkingsmechanisme

Galantamine, een tertiair alkaloïde, is een selectieve, competitieve en reversibele remmer van acetylcholinesterase. Bovendien versterkt galantamine de intrinsieke activiteit van acetylcholine op de nicotinereceptoren, waarschijnlijk door binding op een allosterisch punt van de receptor. Als gevolg hiervan kunnen bij patiënten met dementie van het Alzheimerstype een verhoogde activiteit van het cholinerge systeem en daarmee een verbeterde cognitieve functie worden waargenomen.

Klinische studies

Galantamine werd aanvankelijk ontwikkeld in de vorm van tabletten met onmiddellijke afgifte voor

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

tweemaal daagse toediening. In placebogecontroleerde klinische studies met een duur van 5 tot 6 maanden, waren dosissen galantamine van 16, 24 en 32 mg/dag effectief. Men stelde vast dat de doses met 16 en 24 mg/dag de beste verhouding gaf tussen baten en risico en deze zijn de aanbevolen onderhoudsdoses.

De werkzaamheid van galantamine werd aangetoond aan de hand van parameters die de drie belangrijkste symptoomgroepen van de aandoening evalueren en door middel van een globale schaal: de ADAS-Cog/11 (een op prestaties gebaseerde meting van de cognitie), de DAD en de ADCS-ADL-Inventory (metingen van zowel basale als instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven), de Neuropsychiatric Inventory (een schaal voor gedragsstoornissen) en de CIBIC-plus (een globale beoordeling door een onafhankelijke arts op basis van een klinisch interview met de patiënt en de verzorger).

Samengestelde responsanalyse op basis van:

- een verbetering met ten minste 4 punten op de ADAS-cog/11-schaal vergeleken met het uitgangsniveau;
- CIBIC-plus ongewijzigd en verbeterd (1-4 punten);
- DAD/ADL-score ongewijzigd en verbeterd (zie onderstaande tabel).

Behandeling	Ten minste 4 punten verbetering van basislijn in ADAS-cog/11 en CIBIC-plus ongewijzigd + verbeterd							
	Wijziging in DAD ≥ 0 GAL-USA-1 en GAL-INT-1 (Maand 6)				Wijziging in ADCS/ADL-inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Maand 5)			
	n	n(%) responder	Vergelijking met placebo		n	n(%) responder	Vergelijking met placebo	
			Vershil (95% CI)	p-waarde ⁺			Vershil (95% CI)	p-waarde ⁺
<i>Klassieke ITT*</i>								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/dag	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3,13)	0,003
Gal 24 mg/dag	424	60 (14,2)	9.2 (5,13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3,14)	0,002
<i>Traditionele LOCF#</i>								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/dag	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2,13)	0,005
Gal 24 mg/dag	399	58 (14,5)	8.9 (5,13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4,15)	0,001
* ITT: Intent To Treat + CMH test m.b.t. verschil t.o.v. placebo # LOCF: Last Observation Carried Forward								

De werkzaamheid van galantamine harde capsules met verlengde afgifte werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, GAL-INT-10, met een dosistoename gedurende 4 weken en een flexibele dosis van 16 of 24 mg/dag gedurende 6 maanden. Galantamine tabletten met onmiddellijke afgifte (Gal-IR) werden als positieve controle toegevoegd. De effectiviteit werd beoordeeld met de ADAS-Cog/11 en de CIBIC-plus-scores als co-primaire effectiviteitscriteria, en ADCS-ADL en NPI-scores als secundaire eindpunten. Galantamine harde capsules met verlengde afgifte (Gal-PR) vertoonden statistisch significante verbeteringen in de ADAS-Cog/11-score ten opzichte van placebo, maar waren niet statistisch verschillend in de CIBIC-plus-score ten opzichte van placebo. De resultaten van de ADCS-ADL-score waren statistisch significant beter ten opzichte van placebo in week 26.

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Samengestelde responsanalyse in week 26 op basis van:

- een verbetering met ten minste 4 punten op de ADAS-cog/11-schaal vergeleken met het uitgangsniveau tenminste 4 punten verbetering op de ADAS-cog/11-schaal vergeleken met het uitgangsniveau;
- totale ADL-score ongewijzigd en verbeterd (≥ 0);
- geen verslechtering in CIBIC-plus score (1-4) (zie onderstaande tabel).

GAL-INT-10	Placebo (n=245)	GAL-IR [#] (n=225)	GAL-PR* (n=238)	p-waarde (GAL-PR* vs. placebo)
Samengestelde respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
# tabletten met onmiddellijke afgifte				
* capsules met verlengde afgifte				

Vasculaire dementie of ziekte van Alzheimer met een cerebrovasculaire aandoening

De resultaten van een 26 weken durend dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, waarin patiënten met vasculaire dementie en patiënten met de ziekte van Alzheimer en tevens met een cerebrovasculaire aandoening ('mixed dementia') waren opgenomen, laten zien dat het symptomatische effect van galantamine gehandhaafd blijft bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en gelijktijdig met een cerebrovasculaire aandoening (zie rubriek 4.4). In een post-hoc subgroep-analyse werden geen statistisch significante effecten gezien in de subgroep van patiënten met vasculaire dementie alleen.

Een tweede 26 weken durend placebogecontroleerd onderzoek met patiënten met mogelijke vasculaire dementie, liet geen klinisch voordeel zien van een behandeling met galantamine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Galantamine is een alkalische substantie met één ionisatieconstante (pKa: 8,2). Het is licht lipofiel en heeft een partiticoëfficiënt (Log P) tussen n-octanol en bufferoplossing (pH 12) van 1,09. De oplosbaarheid in water (pH 6) is 31 mg/ml. Galantamine heeft drie chirale centra; de S-R-S-vorm is de natuurlijk voorkomende vorm. Galantamine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door diverse cytochromen, hoofdzakelijk CYP2D6 en CYP3A4. Sommige van de metabolieten die bij de afbraak van galantamine worden gevormd, blijken *in vitro* actief te zijn, maar zijn *in vivo* van geen belang.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van galantamine is hoog, namelijk $88,5 \pm 5,4\%$. Galantamine harde capsules met verlengde afgifte zijn wat betreft AUC_{24h} en C_{min} equivalent aan tweemaal daags toegediende galantamine tabletten (met onmiddellijke afgifte) per dag. De waarde van C_{max} wordt na 4,4 uur bereikt en is ongeveer 24% lager dan die van de tabletten. Voedsel heeft geen significant effect op de AUC van capsules met verlengde afgifte. Als de capsule werd toegediend na de inname van voedsel was C_{max} met ongeveer 12% verhoogd en t_{max} met ongeveer 30 minuten toegenomen. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk klinisch niet significant.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bedraagt 175 l. De plasma-eiwitbinding is laag, namelijk 18%.

Biotransformatie

Een dosis galantamine wordt tot 75% geëlimineerd door middel van metabolisme. *In vitro*-studies geven aan dat CYP2D6 betrokken is bij de vorming van O-desmethylgalantamine en CYP3A4 bij de vorming van N-oxide-galantamine. Het niveau van excretie van totale radioactiviteit in urine en feces was niet verschillend tussen langzame en snelle CYP2D6 metaboliseerders.

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

In het plasma van langzame en snelle metaboliseerders zijn onveranderd galantamine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor het grootste gedeelte van de radioactiviteit in het monster. Na één enkele toediening kon in het plasma van langzame en snelle metaboliseerders geen van de actieve metabolieten van galantamine (norgalantamine, O-desmethygalantamine en O-desmethylnorgalantamine) in hun ongeconjugeerde vorm worden aangetroffen. Norgalantamine kon na herhaalde toediening in het plasma van patiënten worden aangetoond, maar vertegenwoordigde niet meer dan 10% van de galantamineconcentraties. Uit *in vitro*-studies is gebleken dat de remmende eigenschappen van galantamine ten aanzien van de belangrijkste vormen van humaan cytochroom P-450 zeer laag zijn.

Eliminatie

De plasmaconcentratie van galantamine daalt bi-exponentieel, met een terminale halveringstijd in de orde van 8-10 uur bij gezonde proefpersonen. De typische klaring van tabletten na orale toediening in de doelpopulatie bedraagt ongeveer 200 ml/min met een interindividuele variabiliteit van 30%, zoals blijkt uit de populatieanalyse. Zeven dagen na één enkele orale toediening van 4 mg ³H-galantamine werd 90-97% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 2,2-6,3% in de feces. Na een intraveneus infuus of orale toediening werd 18-22% van de dosis als onveranderd galantamine binnen 24 uur met de urine uitgescheiden, met een renale klaring van 68,4 ± 22,0 ml/min, wat 20-25% van de totale plasmaklaring vertegenwoordigt.

Dosislineariteit

De farmacokinetische eigenschappen van galantamine capsules met verlengde afgifte zijn evenredig met de dosis in het bestudeerde dosisbereik van 8 tot 24 mg eenmaal daags toegediend, zowel bij jonge als bij oudere patiënten.

Kenmerken bij patiënten met de ziekte van Alzheimer

Gegevens uit klinische studies bij patiënten wijzen erop dat de plasmaconcentraties van galantamine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer 30-40% hoger zijn dan bij gezonde jonge proefpersonen, hoofdzakelijk als gevolg van de hogere leeftijd en de verminderde nierfunctie. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie is de klaring bij vrouwelijke proefpersonen 20% lager dan bij mannelijke proefpersonen. De galantamineklaring is bij trage metaboliseerders van het cytochroom P2D6 ongeveer 25% lager dan bij snelle metaboliseerders, maar in de populatie werd geen bimodaliteit waargenomen. De metabole status van de patiënt wordt in de globale populatie dan ook niet als klinisch significant beschouwd.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

De eliminatie van galantamine verminderde bij een dalende creatinineklaring zoals geobserveerd in een studie met personen met verminderde nierfunctie. Vergeleken met Alzheimerpatiënten zijn de dal- en piekwaarden van de plasmaconcentraties niet verhoogd bij patiënten met een creatinineklaring van ≥ 9 ml/min. Daarom wordt er geen toename van de bijwerkingen verwacht en is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van galantamine bij proefpersonen met een lichte vermindering van de leverfunctie (Child-Pugh score van 5-6) waren vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een matige vermindering van de leverfunctie (Child-Pugh score van 7-9) waren AUC en de halveringstijd van galantamine met ongeveer 30% toegenomen (zie rubriek 4.2).

Verband tussen farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen

In grote fase-III-studies met dosissen van 2x 12 en 2x 16 mg per dag werd geen duidelijke correlatie tussen de gemiddelde plasmaconcentraties en de effectiviteitsparameters waargenomen (i.e.

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

verandering in ADAS-Cog/11 en CIBIC-plus na 6 maanden).

De plasmaconcentraties bij patiënten die syncope vertoonden, lagen op hetzelfde niveau als bij andere patiënten met dezelfde dosis.

Het optreden van misselijkheid blijkt te correleren met hogere piekwaarden in de plasmaconcentraties (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductie-toxiciteitsstudies toonden een lichte vertraging in de ontwikkeling bij ratten en konijnen, bij dosissen die onder de toxiciteitsgrens liggen voor drachtige vrouwtjes.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern met verlengde afgifte:

Natriumlaurylsulfaat
Ammonium methacrylzuur co-polymeer (type B)
Hypromellose
Carbomeren
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat
Talk

8 mg capsule-omhulsel:

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Drukinkt:

Schellak
Propyleenglycol
Geconcentreerde ammoniakoplossing
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

16 mg en 24 mg capsule-omhulsel:

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Drukinkt:

Schellak
Propyleenglycol
Geconcentreerde ammoniakoplossing
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

1.3.1	Galantamine
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking OPA/Al/PVC+Al

2 jaar

Blisterverpakking PVC/PE/PVDC+Al

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC+Al of PVC/PE/PVDC+Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 en 100 harde capsules met verlengde afgifte, in een doosje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 107504	Bergal SR 8 mg harde capsules met verlengde afgifte
RVG 107505	Bergal SR 16 mg harde capsules met verlengde afgifte
RVG 107506	Bergal SR 24 mg harde capsules met verlengde afgifte

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2011

Datum van laatste verlenging: 28 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 16 september 2022