

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Galantex Retard 1 x daags 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte  
Galantex Retard 1 x daags 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte  
Galantex Retard 1 x daags 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule met verlengde afgifte van 8 mg bevat 8 mg galantamine (als galantaminehydrobromide).  
Elke capsule met verlengde afgifte van 16 mg bevat 16 mg galantamine (als galantaminehydrobromide).  
Elke capsule met verlengde afgifte van 24 mg bevat 24 mg galantamine (als galantaminehydrobromide).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte (capsule met verlengde afgifte)

8 mg: Ondoorzichtige, witte, harde gelatinecapsules, 'maat 2', die één ronde, biconvexe tablet bevat  
16 mg: Ondoorzichtige, roze, harde gelatinecapsules, 'maat 2', die twee ronde, biconvexe tabletten bevatten  
24 mg: Ondoorzichtige, oranje, harde gelatinecapsules, 'maat 2', die drie ronde, biconvexe tabletten bevatten

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Galantex Retard 1 x daags is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het type Alzheimer.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### **Volwassenen/Ouderen**

##### *Vóór aanvang van de behandeling*

De diagnose van waarschijnlijke dementie van het type Alzheimer dient afdoende bevestigd te worden volgens de huidige klinische richtlijnen (zie rubriek 4.4).

##### *Aanvangsdosering*

De aanbevolen aanvangsdosering is 8 mg galantamine /dag gedurende 4 weken.

##### *Onderhoudsdosering*

De tolerantie en dosering van galantamine dient regelmatig opnieuw beoordeeld te worden, bij voorkeur binnen drie maanden na aanvang van de behandeling. Daarna dient regelmatig het klinische voordeel van galantamine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw beoordeeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt er baat

bij heeft en galantamine kan verdragen. Staken van de behandeling dient overwogen te worden als er geen therapeutisch effect meer is of als de patiënt de behandeling niet meer verdraagt.

De aanvankelijke onderhoudsdosering is 16 mg galantamine/dag en de patiënten dienen deze dosering ten minste 4 weken te blijven gebruiken.

Verhoging van de onderhoudsdosering tot 24 mg galantamine/dag dient overwogen te worden op individuele basis na een adequate beoordeling, inclusief de evaluatie van het klinische voordeel en de tolerantie.

Bij individuele patiënten die geen verhoogde respons vertonen of 24 mg/dag niet verdragen dient een dosisverlaging tot 16 mg/dag overwogen te worden.

#### *Stopzetten van de behandeling*

Er is geen reboundeffect na abrupt staken van de behandeling (bijvoorbeeld als voorbereiding op een chirurgische ingreep).

#### *Overschakelen op galantaminecapsules met verlengde afgifte (dit geneesmiddel) van galantaminetabletten of galantamine orale oplossing*

Aanbevolen wordt om de patiënten dagelijks dezelfde totale dosis galantamine toe te dienen. Patiënten die overstappen op het eenmaal daagse doseringsschema dienen hun laatste dosis galantaminetabletten of orale oplossing 's avonds in te nemen, en de volgende ochtend te beginnen met de eenmaal daagse capsules met verlengde afgifte.

#### *Speciale populaties*

##### *Gelijktijdige behandeling*

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

##### *Verminderde functie van de nieren*

Bij patiënten met matige tot ernstige vermindering van de nierfunctie kunnen de plasmaconcentraties van galantamine verhoogd zijn (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met een creatinineklaring  $\geq 9$  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 functie van de lever*

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-Pugh score 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 1 week. Daarna dienen patiënten verder te gaan met 8 mg eenmaal per dag, gedurende 4 weken. De dagelijkse dosis mag bij deze patiënten niet meer dan 16 mg bedragen.

Bij patiënten met een ernstige vermindering van de leverfunctie (Child-Pugh score  $> 9$ ) 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.

#### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van galantamine bij pediatrische patiënten.

#### Wijze van toediening

Galantex Retard is voor oraal gebruik en dient eenmaal daags 's morgens te worden toegediend, bij voorkeur met voedsel. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met wat vloeistof. De capsules mogen niet gekauwd of kapotgemaakt worden.

Tijdens de behandeling moet er voldoende vocht ingenomen worden (zie rubriek 4.8).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van galantamine bij patiënten met een ernstige vermindering van de leverfunctie (Child-Pughscore > 9) noch bij patiënten met een creatinineklaring < 9 ml/min is galantamine bij deze populaties gecontra-indiceerd. Galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten die zowel een ernstige nier- als leverfunctiestoornis hebben.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Vormen van dementie

Galantex Retard 1 x daags is geïndiceerd voor patiënten met een lichte tot matig ernstige dementie van het type Alzheimer. De gunstige werking van galantamine bij patiënten met andere vormen van dementie of andere soorten geheugenstoornissen is niet aangetoond. In 2 klinische onderzoeken van twee jaar bij personen met een zgn. milde cognitieve stoornis (mildere soorten geheugenstoornissen die niet voldoen aan de criteria voor Alzheimerdementie) bleek behandeling met galantamine geen voordeel op te leveren bij het vertragen van de cognitieve achteruitgang of het vertragen van de klinische overgang naar dementie. De mortaliteit in de galantaminegroep was significant hoger dan in de placebogroep, 14/1026 (1,4%) van de patiënten met galantamine en 3/1022 (0,3%) van de patiënten met placebo. De sterfte had diverse oorzaken. Ongeveer de helft van de sterfgevallen bleek het gevolg van diverse vasculaire aandoeningen (myocardinfarct, beroerte en plotseling overlijden). De relevantie van deze bevinding voor de behandeling van patiënten met Alzheimerdementie is niet bekend.

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 Alzheimerdementie dient door een ervaren arts te worden gesteld in overeenstemming met de huidige richtlijnen. De behandeling met galantamine moet plaatsvinden onder supervisie van een arts, en mag alleen worden gestart als een verzorger beschikbaar is die de inname van het middel door de patiënt regelmatig controleert.

#### Ernstige huidreacties

Bij patiënten die behandeld worden met galantamine 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 galantamine stop te zetten bij de eerste tekenen van huiduitslag.

#### Gewichtscontrole

Patiënten met de ziekte van Alzheimer verliezen gewicht. De behandeling met cholinesteraseremmers, inclusief galantamine, is bij deze patiënten in verband gebracht met gewichtsverlies. Tijdens de behandeling dient het lichaamsgewicht van de patiënt te worden gevolgd.

#### Omstandigheden die voorzichtigheid vereisen

Zoals met andere cholinomimetica galantamine moet met voorzichtigheid worden toegediend bij de volgende aandoeningen:

##### *Hartaandoeningen*

Vanwege hun farmacologische werking kunnen cholinomimetica vagotone effecten hebben op de hartslag, inclusief bradycardie en alle soorten atrioventriculair blok (zie rubriek 4.8). Deze activiteit kan vooral belangrijk zijn bij patiënten met het 'sick-sinus-syndroom' of andere supraventriculaire geleidingsstoornissen, of bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die bij gelijktijdig gebruik de hartslag aanzienlijk verlagen, zoals digoxine en bètablokkers, of bij patiënten met een niet gecorrigeerde verstoring in het elektrolytenevenwicht (bijvoorbeeld hyperkaliëmie, hypokaliëmie).

Daarom is voorzichtigheid nodig bij de toediening van galantamine aan patiënten met cardiovasculaire ziekten, bijvoorbeeld meteen na een myocardinfarct, opnieuw optreden van atriumfibrilleren, tweedegraads hartblok of hoger, instabiele angina pectoris of congestief hartfalen, vooral NYHA groep III - IV.

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

In een gepoolde analyse van placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met Alzheimerdementie die met galantamine werden behandeld werd een verhoogde incidentie van bepaalde cardiovasculaire events waargenomen (zie rubriek 4.8).

##### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Patiënten met een verhoogd risico voor het ontstaan van peptische ulcera, bijvoorbeeld degenen met een voorgeschiedenis van ulcera of aanleg hiervoor, inclusief patiënten die tegelijk niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) krijgen, dienen gecontroleerd te worden op symptomen. Het gebruik van galantamine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een gastro-intestinale obstructie of patiënten die herstellen van een gastro-intestinale operatie.

##### *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. In zeldzame gevallen kan een verhoging van de cholinerge tonus de symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren.

In een gepoolde analyse van placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met Alzheimerdementie die met galantamine werden behandeld werden soms cerebrovasculaire aandoeningen waargenomen (zie rubriek 4.8). Hiermee dient rekening gehouden te worden bij de toediening van galantamine aan patiënten met een cerebrovasculaire aandoening.

##### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Cholinomimetica dienen met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig astma, obstructieve pulmonale aandoeningen of actieve longinfecties (bijvoorbeeld pneumonie).

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

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

#### *Chirurgische en medische verrichtingen*

Galantamine, als cholinomimeticum, zal waarschijnlijk de door succinylcholine veroorzaakte spierverslapping bij anesthesie versterken, vooral in gevallen van pseudo-cholinesterasedeficiëntie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Farmacodynamische interacties*

Vanwege zijn werkingsmechanisme mag galantamine niet tegelijk worden toegediend met andere cholinomimetica (zoals ambenonium, donepezil, neostigmine, pyridostigmine, rivastigmine of systemisch toegediend pilocarpine). Galantamine kan het effect van anticholinerge geneesmiddelen tegenwerken. Als behandeling met anticholinergica, zoals atropine, abrupt wordt gestaakt bestaat de kans dat de effecten van galantamine worden versterkt. Zoals te verwachten met cholinomimetica is een farmacodynamische interactie mogelijk met geneesmiddelen die de hartslag aanzienlijk vertragen, zoals digoxine, bètablokkers, bepaalde calciumkanaalblokkers en amiodaron. Voorzichtigheid is geboden met middelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken. In dergelijke gevallen dient een ECG te worden overwogen.

Galantamine, als cholinomimeticum, zal waarschijnlijk de door succinylcholine veroorzaakte spierverslapping bij anesthesie versterken, vooral in gevallen van pseudo-cholinesterasedeficiëntie.

#### *Farmacokinetische interacties*

Bij de eliminatie van galantamine zijn meerdere metabole afbraakroutes betrokken en vindt renale excretie plaats. De kans op klinisch relevante interacties is gering. In individuele gevallen kan het optreden van significante interacties echter klinisch relevant zijn.

Inname met voedsel vertraagt de absorptiesnelheid van galantamine, maar de mate van absorptie wordt niet beïnvloed. Aanbevolen wordt om Galantex Retard met voedsel in te nemen om cholinerge bijwerkingen zo veel mogelijk te beperken.

#### *Andere geneesmiddelen die het galantaminemetabolisme beïnvloeden*

Formeel onderzoek naar interactie met andere geneesmiddelen toonde een toename aan van de biologische beschikbaarheid van galantamine van ongeveer 40% tijdens gelijktijdige toediening van paroxetine (een krachtige CYP2D6-remmer), en van respectievelijk 30% en 12% bij gelijktijdige behandeling met ketoconazol en erytromycine (beide zijn CYP3A4-remmer). Daarom kunnen patiënten tijdens het begin van de behandeling met krachtige remmers van CYP2D6 (bijvoorbeeld kinidine, paroxetine of fluoxetine) of van CYP3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol of ritonavir), een verhoogde incidentie ervaren van cholinerge bijwerkingen, vooral misselijkheid en braken. Onder deze omstandigheden kan, op basis van de tolerantie, een verlaging van de onderhoudsdosering van galantamine overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Memantine, een N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptorantagonist, in een dosering van 10 mg eenmaal daags gedurende 2 dagen, gevolgd door 10 mg tweemaal daags gedurende 12 dagen, had geen effect op de farmacokinetiek van galantamine (als Galantex Retard 16 mg eenmaal daags) bij steady-state.

#### *Effect van galantamine op het metabolisme van andere geneesmiddelen*

Therapeutische doseringen van galantamine 24 mg/dag had geen effect op de kinetiek van digoxine, hoewel er wel farmacodynamische interacties kunnen optreden (zie ook Farmacodynamische interacties).

Therapeutische doseringen van galantamine 24 mg/dag hadden geen effect op de kinetiek en protrombinetijd van warfarine.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan galantamine tijdens de zwangerschap. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van galantamine aan zwangere vrouwen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of galantamine in de moedermelk bij de mens wordt uitgescheiden, en er is geen onderzoek gedaan bij vrouwen die borstvoeding geven. Daarom mogen vrouwen die galantamine gebruiken 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 geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. De symptomen zijn o.a. duizeligheid en slaperigheid, vooral tijdens de eerste weken 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 spontane post-marketing rapportages. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (21%) en braken (11%). Deze traden vooral tijdens de titratieperioden op, duurden in de meeste gevallen minder dan een week en kwamen bij de meeste patiënten slechts eenmaal voor. In deze gevallen kan het zinvol zijn anti-emetica en voldoende inname van vloeistof voor te schrijven.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek was het veiligheidsprofiel van eenmaal daagse behandeling met galantaminecapsules met verlengde afgifte vergelijkbaar met dat van galantaminetabletten wat betreft frequentie en aard.

Inschatting van de frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Orgaansysteemklasse	Bijwerkingen				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			overgevoeligheid		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust	Dehydratie		
<b>Psychische stoornissen</b>		Hallucinaties; depressie	Visuele hallucinaties, auditieve hallucinaties		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Syncope, duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, lethargie	Paresthesie, dysgeusie, hypersomnie, epileptische aanvallen*		
<b>Oogaandoeningen</b>			Wazig zien		
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Tinnitus		
<b>Hartaandoeningen</b>		Bradycardie	Supraventriculaire extrasystoles, eerstegraads atrioventriculair blok, sinusbradycardie, palpitaties	Atrioventriculair blok volledig	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypertensie	Hypotensie, flush		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Braken, misselijkheid	Buikpijn, pijn in bovenbuik, diarree, dyspepsie, maagklachten, buikklachten	Kokhalzen		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Hepatitis	

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Hyperhidrose	Syndroom van Stevens-Johnson; Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem; Erythema multiforme	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:</b>		Spierspasmen	Spierzwakte		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid, asthenie, malaise			
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtsafname	Verhoging van de leverenzymen		
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Vallen; Inscheuring			

\* Klasse-gerelateerde effecten gemeld met acetylcholinesterase-remmer tegen dementie geneesmiddelen omvatten convulsies / toevallen (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 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

De tekenen en symptomen van een aanzienlijke overdosering zijn naar verwachting dezelfde als na overdosering van andere cholinomimetica. Deze effecten hebben meestal betrekking op het centrale zenuwstelsel, het parasympathische zenuwstelsel en de neuromusculaire overgangen. Naast spierzwakte of fasciculaties kunnen sommige of alle symptomen van een cholinerge crisis ontstaan: ernstige misselijkheid, braken, gastro-intestinale kramp, salivatie, lacrimatie, urineren, defecatie, transpiratie, bradycardie, hypotensie, collaps en convulsies. Een toenemende spierzwakte met tracheale hypersecretie en bronchospasmen kunnen leiden tot aantasting van de vitale luchtwegen.

Nadat het middel in de handel is gebracht is melding gemaakt van torsade de pointes, verlenging van het QT-interval, bradycardie, ventriculaire tachycardie en kort bewustzijnsverlies na onbedoelde overdosering met galantamine. In één geval waarbij de dosering bekend was, werden op één dag acht galantaminetabletten van 4 mg (in totaal 32 mg) ingenomen.



Twee andere gevallen van onopzettelijke inname van 32 mg (misselijkheid, braken en droge mond; misselijkheid, braken en substernale pijn op de borst) en één van 40 mg (braken) leidden tot een korte ziekenhuisopname voor observatie, met volledig herstel. Eén patiënt, die 24 mg/dag kreeg voorschreven en een voorgeschiedenis had van hallucinaties gedurende de twee voorafgaande jaren, kreeg per vergissing 24 mg tweemaal daags gedurende 34 dagen, en ervoer hallucinaties waarvoor ziekenhuisopname nodig was. Een andere patiënt, aan wie 16 mg/dag van de orale oplossing was voorgeschreven, nam onbedoeld 160 mg (40 ml) in en kreeg een uur later last van transpireren, braken, bradycardie en bijna-syncope, waardoor behandeling in het ziekenhuis nodig was. Zijn symptomen verdwenen binnen 24 uur.

### *Behandeling*

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

Aangezien er steeds nieuwe strategieën voor de behandeling van overdosering worden ontwikkeld is het raadzaam om contact op te nemen met een vergiftigingeninformatiecentrum om de laatste aanbevelingen te bepalen over de behandeling van overdosering.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel: psychoanaleptica; middelen tegen dementie; Anticholinesterases. ATC-code: N06DA04

#### Werkingsmechanisme

Galantamine, een tertiair alkaloïde, is een selectieve, competitieve en reversibele remmer van acetylcholinesterase. Bovendien versterkt galantamine de intrinsieke werking van acetylcholine op nicotinereceptoren, waarschijnlijk door binding aan een allosterische zijde van de receptor. Als gevolg hiervan kan een verhoogde activiteit in het cholinerge systeem en in verband daarmee een verbeterde cognitieve functie worden verkregen bij patiënten met Alzheimerdementie.

#### *Klinisch onderzoek*

Galantamine werd aanvankelijk ontwikkeld als tabletten met onmiddellijke afgifte die tweemaal daags werden toegediend. De effectieve doses van galantamine in deze placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 5 tot 6 maanden, waren 16, 24 en 32 mg/dag. De doseringen van 16 en 24 mg/dag bleken de beste verhouding tussen de voor- en nadelen te hebben, en deze worden als onderhoudsdosering aanbevolen. De werkzaamheid van galantamine is aangetoond m.b.v. resultaten waarbij de drie belangrijkste symptoomcomplexen van de ziekte op een globale schaal werden geëvalueerd: de ADAS-cog/11 (een op prestaties gebaseerde meting van de cognitie), DAD en ADCS-ADL-Inventory (metingen van basale en instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven), de Neuropsychiatric Inventory (een schaal voor meting van 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 ten minste 4 punten verbetering op ADAS-cog/11 Vergeleken met het uitgangspunt en CIBIC-plus Ongewijzigd + Verbeterd (1-4), en DAD/ADL-score Ongewijzigd + Verbeterd. Zie onderstaande tabel.**

Ten minste 4 punten verbetering vanaf het begin in ADAS-cog/11 en CIBIC-plus Ongewijzigd + Verbeterd		
Behandeling	Wijziging in DAD $\geq 0$ GAL-USA-1 en GAL-INT-1 (Maand 6)	Wijziging in ADCS/ADL-Inventory $\geq 0$

	n	n (%) responders	Vergelijking met placebo		n	n (%) responders	Vergelijking met placebo	
			Diff (95% CI)	p-waarde <sup>†</sup>			Diff (95% CI)	p-waarde <sup>†</sup>
<i>Klassieke ITT<sup>#</sup></i>								
Placebo	422	21 (5,0)	–	–	273	18 ( 6,6)	–	–
Galantamine 16 mg/dag	–	–	–	–	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Galantamine 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)	–	–
Galantamine 16 mg/dag	–	–	–	–	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Galantamine 24 mg/dag	399	58 (14.5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001
<sup>#</sup> ITT: Intent To Treat.								
<sup>†</sup> CMH test m.b.t. verschil met placebo.								
* LOCF: Last Observation Carried Forward.								

De werkzaamheid van galantaminecapsules met verlengde afgifte werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, GAL-INT-10, waarbij de dosering gedurende 4 weken werd verhoogd met een flexibel doseringsschema van 16 of 24 mg/dag gedurende 6 maanden. Als positieve controlearm werden galantaminetabletten met onmiddellijke afgifte (Gal-IR) toegevoegd. De werkzaamheid werd beoordeeld met de ADAS-cog/11 en de CIBIC-plus-scores als coprimaire criteria voor de werkzaamheid, en ADCS-ADL- en NPI-scores als secundaire eindpunten. De galantaminecapsules met verlengde afgifte (Gal-PR) vertoonden statistisch significante verbeteringen op de ADAS-cog/11-score vergeleken met placebo, maar waren niet statistisch verschillend op de CIBIC-

plus-score in vergelijking met placebo. De uitkomsten van de ADCS-ADL-score waren statistisch significant beter dan placebo in week 26.

**Samengestelde responsanalyse in week 26 op basis van ten minste 4 punten verbetering t.o.v. het beginpunt op ADAS-cog/11, Totaal ADL-score Ongewijzigd + Verbeterd ( $\geq 0$ ) en Geen verergering op CIBIC-plus-score (1-4). Zie onderstaande tabel.**

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR <sup>†</sup>	Gal-PR*	p-waarde
				(Gal-PR* vs. Placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Samengestelde respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
<sup>†</sup> Tabletten met onmiddellijke afgifte * Capsules met verlengde afgifte				

#### *Vasculaire dementie of ziekte van Alzheimer met een cerebrovasculaire aandoening*

De uitkomsten van een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken, waarin patiënten met vasculaire dementie en patiënten met de ziekte van Alzheimer en daarbij ook een cerebrovasculaire aandoening ('gemengde dementie') werden ingesloten, laten zien dat het symptomatische effect van galantamine in stand blijft bij patiënten met de ziekte van Alzheimer met daarbij ook een cerebrovasculaire ziekte (zie rubriek 4.4). In een post hoc analyse werd geen statistisch significant effect waargenomen bij de subgroep van patiënten met alleen vasculaire dementie.

In een tweede placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken bij patiënten met mogelijke vasculaire dementie werd geen klinisch voordeel van een behandeling met galantamine aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van galantamine is hoog,  $88,5 \pm 5,4\%$ . Galantaminecapsules met verlengde afgifte zijn bio-equivalent aan de tweemaal daags toegediende tabletten met onmiddellijke afgifte wat betreft AUC<sub>24uur</sub> en C<sub>min</sub>. De C<sub>max</sub>-waarde wordt na 4,4 uur bereikt en is ongeveer 24% lager dan die van de tablet. Voedsel heeft geen significant effect op de AUC van de capsules met verlengde afgifte. De C<sub>max</sub> was met ongeveer 12% verhoogd en de T<sub>max</sub> met ongeveer 30 minuten als de capsules na inname van voedsel werden toegediend. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk niet klinisch significant.

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume is 175 l. De binding aan plasmaproteïnen is laag, 18%.

### Biotransformatie

Tot 75% van de galantaminedosis wordt via het metabolisme geëlimineerd. *In vitro*-onderzoek geeft aan dat CYP2D6 betrokken is bij de vorming van O-desmethylgalantamine, en dat CYP3A4 betrokken is bij de vorming van N-oxide-galantamine. De mate van excretie van de totale radioactiviteit in de urine en feces was bij langzame en snelle CYP2D6-metaboliseerders hetzelfde. In het plasma van langzame en snelle metaboliseerders was onveranderd galantamine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor het grootste deel van de radioactiviteit van het monster. Geen van de actieve metabolieten van galantamine (norgalantamine, O-desmethylgalantamine en O-desmethylnorgalantamine) werd in ongeconjugeerde vorm aangetroffen in het plasma van langzame en snelle metaboliseerders na een enkelvoudige dosering. Norgalantamine kon na meerdere doseringen in het plasma van patiënten worden aangetoond, maar vertegenwoordigde niet meer dan 10% van de galantamineconcentraties. *In vitro*-onderzoek geeft aan dat de remmende werking van galantamine met betrekking tot de belangrijkste vormen van humaan cytochroom P450 zeer laag is.

### Eliminatie

De plasmaconcentratie van galantamine daalt bi-exponentieel, met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 8-10 uur bij gezonde proefpersonen. De normale klaring na orale toediening in de doelpopulatie is ongeveer 200 ml/min, met een interindividuele variabiliteit van 30%, zoals blijkt uit de populatieanalyse met tabletten met onmiddellijke afgifte. Zeven dagen na een enkelvoudige orale dosering van 4 mg <sup>3</sup>H-galantamine wordt 90-97% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 2,2-6,3% in de feces. Na intraveneuze infusie en orale toediening werd 18-22% van de dosering als onveranderd galantamine in 24 uur in de urine uitgescheiden, met een renale klaring van 68,4 ± 22,0 ml/min; dit vertegenwoordigt 20-25% van de totale plasmaklaring.

### Dosislineariteit

De farmacokinetiek van galantaminecapsules met verlengde afgifte is evenredig met de dosis binnen het bestudeerde doseringsbereik van 8-24 mg eenmaal daags bij ouderen en jonge patiënten.

### **Kenmerken bij patiënten met de ziekte van Alzheimer**

Gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten geven aan dat de plasmaconcentraties van galantamine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer 30-40% hoger zijn dan bij gezonde jonge proefpersonen, vooral vanwege de hogere leeftijd en de verminderde nierfunctie. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie is de klaring bij vrouwen 20% lager dan bij mannen. De galantamineklaring bij langzame metaboliseerders van CYP2D6 is ongeveer 25% lager dan bij snelle metaboliseerders, maar in de populatie werd geen bimodaliteit waargenomen. Daarom wordt de metabole status van de patiënt niet klinisch relevant geacht bij de algehele populatie.

### Speciale populaties

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

De farmacokinetiek van galantamine bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 5-6) was vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 7-9) waren de AUC en de halfwaardetijd van galantamine toegenomen met ongeveer 30% (zie rubriek 4.2).

### **Verband tussen farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen**

In de grote fase-III-onderzoeken met een doseringsschema van 12 en 16 mg tweemaal daags werd geen duidelijke correlatie waargenomen tussen de gemiddelde plasmaconcentraties en de werkzaamheidsparameters (namelijk verandering in ADAS-cog/11 en CIBIC-plus in maand 6).

De plasmaconcentraties bij patiënten die syncope vertoonden lagen binnen hetzelfde bereik als bij de andere patiënten met dezelfde dosering.

Het optreden van misselijkheid blijkt te correleren met hogere piekplasmaconcentraties (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.

Onderzoek naar de reproductietoxiciteit toonde een lichte vertraging aan van de ontwikkeling bij ratten en konijnen bij doseringen die lager zijn dan de toxiciteitsdrempel bij drachtige vrouwtjes.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose

Hypromellose

Ethylcellulose

Magnesiumstearaat

#### Omhuiling van de capsule

##### 8 mg:

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

##### 16 mg:

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

##### 24 mg:

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Indigokarmijn (E132)

Erythrosine (E127)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Transparante PVC/PEP/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen met 7, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 250, 500 harde capsules met verlengde afgifte

of

Witte ondoorzichtige HDPE tablettencontainer met schroefdop met 100 harde capsules met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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**

Pharmathen S.A., Dervenakion 6, Pallini 15351, Attiki, Griekenland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Galantex Retard 1 x daags 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 107578
Galantex Retard 1 x daags 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 107579
Galantex Retard 1 x daags 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 107580

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2011

Datum van laatste hernieuwing: 30 juni 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 10 februari 2021