

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Galantamine Retard Viatris 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Galantamine Retard Viatris 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Galantamine Retard Viatris 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 8 mg galantamine (als hydrobromide).

Elke capsule bevat 16 mg galantamine (als hydrobromide).

Elke capsule bevat 24 mg galantamine (als hydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect:
Dit product bevat allurarood (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte.

harde gelatine-capsule maat 2, wit met roze uiteinde en de zwarte opdruk 'MYLAN' over 'GT8' op het witte middenstuk en het roze uiteinde.

harde gelatine-capsule maat 2, wit met roze uiteinde en de zwarte opdruk 'MYLAN' over 'GT16' op het witte middenstuk en het roze uiteinde.

harde gelatine-capsule maat 1, wit met roze uiteinde en de zwarte opdruk 'MYLAN' over 'GT24' op het witte middenstuk en het roze uiteinde.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Galantamine Retard Viatris heeft als indicatie de symptomatische behandeling van milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen/ouderen:

Vóór aanvang van de behandeling

De diagnose dat het naar waarschijnlijkheid dementie van het Alzheimerstype 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 behandeling. Daarna dienen het klinisch voordeel van galantamine en de verdraagbaarheid door de patiënt regelmatig 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. Men dient gedurende ten minste 4 weken deze dosis 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 klinisch 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.

Staken van de behandeling

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

Overstappen naar Galantamine Retard Viatrix (capsules met verlengde afgifte) bij gebruik van Galantamine tabletten of Galantamine orale oplossing

Het wordt aanbevolen de patiënt dezelfde totale dagelijkse dosis galantamine toe te dienen. Patiënten die overstappen op de eenmaal daagse toediening moeten hun laatste dosis galantamine tabletten of drank 's avonds innemen en de volgende ochtend starten met eenmaal daags Galantamine Retard Viatrix (capsules met verlengde afgifte).

Verminderde functie van de nieren

Galantamine plasma concentraties kunnen verhoogd zijn bij patiënten met milde tot ernstige nieraandoeningen (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten met een creatinine klaring ≥ 9 ml/min, is geen dosisaanpassing nodig.

Het gebruik van galantamine gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinine klaring minder dan 9 ml/min (zie rubriek 4.3).

Verminderde functie van de lever

Bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de lever 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 8 mg capsule met verlengde afgifte om de dag, bij voorkeur 's ochtends in te nemen gedurende een week. Vervolgens dienen deze patiënten verder te gaan met eenmaal daags 8 mg 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 Viatris bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Galantamine Retard Viatris moet eenmaal per dag 's ochtends oraal worden toegediend, bij voorkeur bij een maaltijd. De capsules moeten in hun geheel met vloeistof worden ingenomen. De capsules moeten niet gekauwd of fijn gemaakt worden.

Zorg voor voldoende vochtinname tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

4.3 Contra-indications

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één 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-Pugh score >9) en bij patiënten met een creatinineklaring <9 ml/min, is galantamine in deze populaties gecontra-indiceerd. Galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met zowel een ernstige nier- als leverstoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Soorten dementie

Galantamine Retard Viatris is geïndiceerd voor patiënten met milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. De werking van galantamine bij patiënten met andere vormen van dementie of andere geheugenstoornissen is niet vastgesteld. In twee klinische studies van twee jaar bij personen met zogenoemde milde cognitieve stoornissen (mildere vormen van geheugenstoornissen die niet voldoen aan de criteria voor 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 werd geen toegenomen mortaliteit in de galantamine groep waargenomen in een lange termijn, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 2045 patiënten met een milde tot matige ziekte van Alzheimer. De hoogte van mortaliteit in de placebo groep was significant hoger dan in de galantamine groep. Er waren 56/1021 (5,5%) sterfgevallen bij patiënten die placebo kregen en 33/1024 (3,2%) sterfgevallen bij patiënten die galantamine kregen (hazard ratio en 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,58 [0,37, 0,89]; $p=0,011$).

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

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties (Stevens-Johnson syndroom en acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis) zijn gemeld bij patiënten die galantamine kregen (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om patiënten te informeren over de tekenen van ernstige huidreacties en dat het gebruik van galantamine gestopt dient te worden na de eerste verschijnselen van huiduitslag.

Controle van gewicht

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

Aandoeningen die voorzorg vereisen

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

Hartaandoeningen

Als gevolg van de farmacologische activiteit kunnen cholinomimetica vagotone effecten hebben op de hartfrequentie, waaronder bradycardie en alle soorten atrioventriculaire knoop blokkades (zie rubriek 4.8). Deze activiteit kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met een 'sick-sinus syndrome' of met andere supraventriculaire geleidingsstoornissen, of bij mensen die tevens geneesmiddelen gebruiken die de hartfrequentie significant verlagen, zoals digoxine en β -blokkers, of bij patiënten met een ongecorrigeerde verstoring van de elektrolytenbalans (bijv. hyperkaliëmie, hypokaliëmie).

Daarom dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van galantamine aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld meteen na een myocardinfarct, bij terugkerende atriumfibrillatie, tweedegraads hartblok of hoger, onstabiele angina pectoris of congestief hartfalen, met name NYHA (New York Heart Association) 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 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 op het ontwikkelen van een peptisch ulcus, bijvoorbeeld met een voorgeschiedenis van ulcusziekte of met aanleg voor deze aandoening, waaronder gelijktijdig gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), moeten worden gevolgd voor symptomen. Voor patiënten met een gastro-intestinale obstructie of die herstellen van een gastro-intestinale operatie wordt het gebruik van galantamine niet aanbevolen.

Zenuwstelselaandoeningen

Er zijn meldingen geweest van epileptische aanvallen met galantamine (zie rubriek 4.8). Aanvallen kunnen ook een gevolg zijn van het beloop van de ziekte van Alzheimer. In zeldzame gevallen kan een verhoging van de cholinerge tonus, symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren.

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 een cerebrovasculaire aandoening.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig astma, obstructieve longaandoeningen, of actieve longinfecties (zoals 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

Evenals met andere cholinomimetica is het mogelijk dat galantamine de door succinylcholine geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterkt, in het bijzonder in gevallen van pseudo-cholinesterasedeficiëntie.

Hulpstoffen met een bekend effect:

Galantamine Retard Viatris bevat allurarood (E129, een Azo-kleurstof) dat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, 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 anticholinerge medicatie zoals atropine abrupt gestopt wordt, bestaat er een mogelijk risico dat het effect van galantamine wordt versterkt. Zoals te verwachten bij het gebruik van cholinomimetica is een farmacodynamische interactie mogelijk met geneesmiddelen die de hartfrequentie significant verlagen zoals digoxine en 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.

Evenals met andere cholinomimetica is het waarschijnlijk dat galantamine de door succinylcholine geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterkt, in het bijzonder in gevallen van pseudo-cholinesterasedeficiëntie.

Farmacokinetische interacties

Galantamine wordt zowel langs 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 Galantamine Retard Viatris gelijktijdig met voedsel in te nemen om de cholinerge bijwerkingen te minimaliseren.

Andere geneesmiddelen met een invloed op het metabolisme van galantamine

Formele interactiestudies toonden een verhoging aan van de biologische beschikbaarheid van galantamine van ongeveer 40% bij gelijktijdige toediening met paroxetine (een krachtige CYP2D6 remmer) en van 30% en 12% bij gelijktijdige toediening met respectievelijk ketoconazol en erythromycine (beide CYP3A4 remmers). Hierdoor kunnen bij patiënten die een behandeling starten met krachtige remmers van CYP2D6 (zoals kinidine, paroxetine of fluoxetine) of van CYP3A4 (zoals ketoconazol of ritonavir) de cholinerge bijwerkingen toenemen, met name misselijkheid en braken. In dat geval kan op basis van de verdraagbaarheid een vermindering van de onderhoudsdosis van galantamine worden overwogen (zie rubriek 4.2).

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

Effect van galantamine op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Therapeutische doseringen van 24 mg galantamine per dag hadden geen invloed op de kinetische parameters van digoxine, al zijn farmacodynamische interacties wel mogelijk (zie ook farmacodynamische interacties).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens bekend over blootstelling aan galantamine tijdens de zwangerschap.

Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is dan ook geboden 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 behandeld met galantamine mogen dan ook geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

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

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 zeven placebo-gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies (N=6502), vijf open-label klinische studies (N=1454), en post-marketing spontane rapportages. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, zijn misselijkheid (21%) en braken (11%). Deze bijwerkingen 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 gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde klinische studie was het veiligheidsprofiel bij behandeling met eenmaal daags Galantamine Retard Viatris capsules, in frequentie en aard vergelijkbaar met het profiel van Galantaminetabletten

Frequentieschatting: 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: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Orgaansysteem	Bijwerking Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Dehydratie		
Psychische stoornissen		Hallucinaties; Depressie	Hallucinaties, visueel; Auditieve hallucinaties		
Zenuwstelselaandoeningen		Syncope; Duizeligheid; Tremor; Hoofdpijn; Somnolentie; Lethargie	Paresthesie; Dysgeusie; Hypersomnie; Epileptische aanvallen*		
Oogaandoeningen			Wazig gezichtsvermogen		
Evenwichts- en ooraandoeningen			Tinnitus		
Hartaandoeningen		Bradycardie	Supraventriculaire extrasystolen; Eerstegraads atrioventriculair block; Sinusbradycardie; Palpaties	Complete atrioventriculaire blokkade	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	Hypotensie; Blozen		

Maagdarmstelselaandoeningen	Braken; Misselijkheid	Buikpijn; Pijn in de bovenbuik; Diarree; Dyspepsie; Buikklasten	Kokhalzen		
Lever- en galaandoeningen				Hepatitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Hyperhidrose	Stevens-Johnson syndroom, acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis, erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmes	Spierzwakte		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid; Asthenie; Malaise			
Onderzoeken		Gewichtafname	Verhoogde leverenzymen		
Letsel, intoxicaties en complicaties van verrichtingen		Vallen scheuren			

*De klasse-gerelateerde bijwerkingen die zijn gemeld met acetylcholinesterase-remmer geneesmiddelen tegen dementie omvatten stuipen/convulsies (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).

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Er is post-marketing melding gemaakt van torsade de pointes, QT-verlenging, bradycardie, ventriculaire tachycardie en een kort bewustzijnsverlies bij onbedoelde overdosering met galantamine. In één geval waarvan de dosering bekend was, waren acht 4 mg-tabletten (32 mg totaal) op één dag ingenomen.

Twee andere gevallen van onopzettelijke inname van 32 mg (misselijkheid, braken en droge mond; misselijkheid, braken en pijn op de borst) en één geval van 40 mg (braken) resulteerden in 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, kreeg 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. De symptomen waren binnen 24 uur verdwenen.

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 i.v. wordt aanbevolen, met de daarop volgende doseringen op geleide van de klinische respons.

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: middelen tegen dementie; anticholinesterases; ATC-code: N06DA04.

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Galantamine is oorspronkelijk ontwikkeld als tabletten met directe afgifte voor tweemaal daagse toediening. In placebo-gecontroleerde klinische studies van 5 tot 6 maanden waren galantaminedoseringen van 16, 24 en 32 mg/dag doeltreffend. Men stelde vast dat de doses met 16 en 24 mg/dag de beste verhouding gaven tussen baten en risico en dit zijn de aanbevolen onderhoudsdoses. De werkzaamheid van galantamine werd aangetoond met resultaatparameters 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), DAD en ADCS-ADL-Inventory (metingen van zowel basis- als instrumentele Activities of Daily Living), de Neuropsychiatric Inventory (een schaal die gedragsstoornissen meet) en de CIBIC-plus (een globale beoordeling door een onafhankelijk arts op basis van een klinisch interview met de patiënt en de verzorger).

Samengestelde responsanalyse gebaseerd op ten minste 4 punten verbetering in ADAS-Cog/11 vergeleken met de basislijn en CIBIC-plus ongewijzigd + verbeterd (1-4), en DAD/ADL score ongewijzigd + verbeterd. Zie onderstaande tabel.

Ten minste 4 punten verbetering van basislijn in ADAS-Cog/11 en CIBIC-plus ongewijzigd
--

+ verbeterd								
Behandeling	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 (%) respondenten	Vergelijking met placebo		N	n (%) respondenten	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 galantaminecapsules met verlengde afgifte is bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met een dosis die in vier weken werd verhoogd tot een flexibele onderhoudsdosering van 16 of 24 mg/dag voor een behandelingsduur van 6 maanden. Galantaminetabletten met directe afgifte werden toegevoegd als een positieve controlegroep. De werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van de ADAS-cog/11 en CIBIC-plus scores als gezamenlijke primaire criteria voor de werkzaamheid en de ADCS-ADL en NPI scores als secundaire eindpunten. Galantaminecapsules met verlengde afgifte lieten statistisch significante verbeteringen zien in de ADAS-cog/11 score ten opzichte van placebo, maar geen statistisch significante verschillen in de CIBIC-plus score ten opzichte van placebo. De resultaten van de ADCS-ADL scores waren in week 26 statistisch significant beter dan placebo.

Samengestelde responsanalyse in week 26, gebaseerd op ten minste 4 punten verbetering in ADAS-Cog/11 vergeleken met de basislijn, totale ADL score ongewijzigd + verbeterd (≥ 0) en geen verslechtering van de CIBIC-plus score (1-4). Zie onderstaande tabel.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-directe afgifte [†]	Gal- verlengde afgifte*	p-waarde (Gal-Retard* vs. placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	

Samengestelde respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
† Tabletten met directe afgifte * Capsules met verlengde afgifte				

Vasculaire dementie of ziekte van Alzheimer met cerebrovasculaire ziekte

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

Een tweede placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken 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 ($pK_a = 8,2$). Het is licht lipofiel en heeft een n-octanol/bufferoplossing (pH 12) partiticoëfficiënt (Log P) 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 ten dele gemetaboliseerd door diverse cytochromenzymen, 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 $88,5 \pm 5,4\%$. Galantaminecapsules met verlengde afgifte zijn wat AUC_{24h} and C_{min} betreft biologisch equivalent aan tweemaal daags tabletten met directe afgifte. De C_{max} waarde wordt na 4,4 uur bereikt en ligt ongeveer 24% lager dan de tablet. Voedsel heeft geen significante invloed op de mate van absorptie (AUC) van de capsules met verlengde afgifte. De C_{max} was ongeveer 12% verhoogd en de T_{max} ongeveer 30 minuten later als de capsule na de maaltijd werd ingenomen. Het is echter niet waarschijnlijk dat deze wijzigingen klinisch significant zijn.

Distributie

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

Biotransformatie

Een dosis galantamine wordt tot 75% geëlimineerd door middel van metabolisatie. *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. In het plasma van langzame of snelle metaboliseerders zijn galantamine met het bijbehorende glucuronide onveranderd verantwoordelijk voor het merendeel van de radioactiviteit in het monster. Na één enkele toediening kon in het plasma van langzame of snelle metaboliseerders geen van de actieve metabolieten van galantamine (norgalantamine, O-desmethylgalantamine 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 inhiberende 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 halfwaardetijd in de orde van 8-10 uur bij gezonde proefpersonen. De typische klaring 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 binnen 24 uur als onveranderd galantamine 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 galantaminecapsules met verlengde afgifte zijn dosisproportioneel voor de bestudeerde doseringen van eenmaal daags 8 tot 24 mg bij oude en bij jonge leeftijdsgroepen.

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 gevorderde 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

Nieraandoeningen

Eliminatie van galantamine vermindert met verminderde creatinine klaring zoals waargenomen in een studie met patienten met nieraandoeningen. Vergeleken met patienten met de ziekte van Alzheimer zijn de piek- en dalconcentraties niet verhoogd bij patienten met een creatinine klaring van ≥ 9 ml/min. Daarom wordt er geen verhoging van bijwerkingen verwacht en is er geen dosis aanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Leveraandoeningen

De farmacokinetische eigenschappen van galantamine bij proefpersonen met een lichte vermindering van de leverfunctie (Child-Pughscore van 5-6) waren vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een matige vermindering van de leverfunctie (Child-Pughscore van 7-9), waren de 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 12 en 16 mg tweemaal daags werd geen duidelijke correlatie waargenomen tussen de gemiddelde plasmaconcentraties en de werkzaamheidsparameters (d.w.z. verandering in ADAS-Cog11 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 gaven geen aanwijzing voor specifieke risico's voor mensen gebaseerd op conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen vermogen.

Reproductietoxiciteitsstudies 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 (inhoud van de capsule)

Polyvinylacetaat
Colloïdaal watervrij silica
Povidon
Gehydrogeneerde plantaardige olie
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat

Omhuiling:

Middenstuk

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)

Uiteinde

Allurarood (E129)
Titaniumdioxide (E171)
Gelatine

Inkt

Schellak
Propyleenglycol
Kaliumhydroxide
IJzeroxide zwart (E172)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PE/PVdC aluminium blisterverpakking - 2 jaar

Aluminium/aluminium blisterverpakking - 3 jaar

Polypropyleen container met deksel van polyethyleen (Securitainer) – 2 jaar. Na openen binnen 3 maanden gebruiken.

HDPE fles- 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren

PVC/PE/PVDC aluminium blisterverpakking – Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Aluminium/aluminium blisterverpakking - Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Container voor capsules met een deksel van polyethyleen (Securitainer) – Bewaren beneden 25°C. De containers zorgvuldig gesloten houden. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

HDPE fles - De fles zorgvuldig gesloten houden. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVdC Aluminium blisterverpakkingen – 7, 7 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking), 10, 28, 28 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking), 30, 30 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking), 56, 84, 98, 100 capsules

PVC/PE/PVdC Aluminium kalenderblisterverpakkingen met 28 en 28 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking) capsules;

Koude vorm Aluminium/Aluminium blisterverpakkingen met – 7, 7 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking), 10, 28, 28 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking), 30, 30 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking), 56, 84, 98, 100 capsules;

Koude vorm Aluminium/Aluminium kalenderblisterverpakkingen met 28 en 28 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking) capsules;

Container voor capsules van polypropyleen met een deksel van polyethyleen en silicagel droogmiddel met een inhoud van 500 capsules.

Fles van HDPE met kindveilige polypropyleen deksel en silicagel droogmiddel met een inhoud van 90 capsules.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in de handel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale voorzorgsmaatregelen.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 107647
RVG 107649
RVG 107650

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 november 2011
Datum van laatste verlenging: 31 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 8 januari 2025