

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Masparen retard 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Masparen retard 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Masparen retard 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

8mg: ondoorzichtige, witte, harde gelatinecapsule (maat 2) met daarin één ronde, biconvexe tablet van 8 mg met verlengde afgifte

16mg: ondoorzichtige, lichtroze, harde gelatinecapsule (maat 2) met daarin twee ronde, biconvexe tabletten van 8 mg met verlengde afgifte

24 mg: ondoorzichtige, oranje, harde gelatinecapsule (maat 2) met daarin drie ronde, biconvexe tabletten van 8 mg met verlengde afgifte

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Masparen 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 aanvangsdosering bedraagt 8 mg/dag gedurende 4 weken.

Onderhoudsdosering

De verdraagbaarheid van en dosering van galantamine dienen op regelmatige basis herbeoordeeld te worden, bij voorkeur binnen 3 maanden na aanvang van de behandeling. Daarna dienen 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 onderhoudsdosering bedraagt 16 mg/dag. Patiënten dienen deze dosering gedurende ten minste 4 weken aan te houden.

Een verhoging van de onderhoudsdosering 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 dagelijkse dosering van 24 mg of die deze dosering niet verdragen, dient een doseringsvermindering 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 van galantaminetabletten of galantamedrank naar Masparen capsules met verlengde afgifte

Het wordt aanbevolen de patiënt dezelfde totale dagelijkse dosering galantamine toe te dienen. Patiënten die overschakelen naar de 1x daagse toediening dienen hun laatste dosis galantaminetabletten of -drank in de avond te nemen en de volgende ochtend te starten met Masparen capsules met verlengde afgifte.

Nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een creatinineklaring ≥ 9 ml/min is geen aanpassing van de dosering vereist. Het gebruik van galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring < 9 ml/min (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie kunnen de plasmaconcentraties van galantamine verhoogd zijn (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (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 dosering mag bij deze patiënten niet meer dan 16 mg bedragen.

Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score > 9) is het gebruik van galantamine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosering vereist.

Bijkomende behandelingen

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

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van galantamine bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Maspren capsules

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

Zorg voor voldoende vochtinname tijdens de behandeling (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 geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van galantamine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score > 9) noch bij patiënten met een creatinineklaring < 9 ml/min, is galantamine in deze populatie gecontra-indiceerd. Galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met zowel ernstige nier- als leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vormen van dementie

Maspren is geïndiceerd voor patiënten 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 2 klinische studies, die 2 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 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie op lange termijn bij 2045 patiënten met lichte 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 Masparen 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 Masparen 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 van de patiënt te worden gevolgd tijdens de behandeling.

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 waaronder bradycardie en alle vormen van atrioventriculair blok (zie rubriek 4.8). Deze activiteit kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met sick-sinussyndroom of met andere supraventriculaire geleidingsstoornissen of wanneer zij tevens geneesmiddelen gebruiken die de hartfrequentie significant verminderen, zoals digoxine en P-blokkers of bij patiënten met een ongecorrigeerde elektrolytenverstoring (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 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 voor het ontstaan van een ulcus pepticum, bijvoorbeeld met een voorgeschiedenis van ulcus of met aanleg voor deze aandoening, waaronder gelijktijdig gebruik van niet-steroidale ontstekingsremmers (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. 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 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 pseudocholinesterasedeficiëntie.

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, beta-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 galantamine 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 onderhoudsdosering van galantamine worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Memantine, een N-methyl-D-aspartaat- (NMDA-) receptor-antagonist, had, in een dosering 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 galantaminecapsules 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.

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 in 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 placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studies (N=6502), vijf open-label klinische studies (N=1454), en spontane post-marketing 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 galantaminecapsule met verlengde afgifte per dag, in frequentie en aard vergelijkbaar met de bijwerkingen bij een behandeling met galantaminetabletten.

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 $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Orgaansysteem	Bijwerkingsfrequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Dehydratie		
Psychische stoornissen		Hallucinatie; depressie	Visuele hallucinatie; auditieve hallucinatie		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Syncope; duizeligheid; tremor; hoofdpijn; somnolentie; lethargie	Paresthesie; dysgeusie; hypersomnie, Insulten*		
Oog-aandoeningen			Wazig zien		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus		
Hart-aandoeningen		Bradycardie	Supraventriculaire extrasystolen; atrioventriculaire blok; eerstegraads; sinusbradycardie; palpitaties	Volledige atrioventriculaire blok	
Bloedvat-aandoeningen		Hypertensie	Hypotensie; blozen		
Maagdarmstelsel-	Braken;	Abdominale	Kokhalzen		

aandoeningen	misselijkheid	pijn bovenbuikpijn; diarree; dyspepsie; abdominaal ongemak			
Lever- en galaandoeningen				Hepatitis	
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Hyperhidrose	Syndroom van Stevens- Johnson; acut gegeneralisee rd pustuleus exantheem; erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Spierspasme	Spierzwakte		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Vermoeidheid; asthenie; malaise			
Onderzoeken		Gewichtsverlie s	Leverenzymen verhoogd		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		Vallen; inscheuring			

* klasse-gebonden effecten gemeld met acetylcholinesterase-remmende anti-dementiegeneesmiddelen omvatten convulsies/insulten (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

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 parasymphathische 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-marketingrapportages 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 tweemaaldaagse toediening. In placebogecontroleerde klinische studies met een duur van 5 tot 6 maanden, waren doseringen galantamine van 16, 24 en 32 mg/dag effectief. Men stelde vast

dat de doseringen van 16 en 24 mg/dag de beste verhouding gaf tussen baten en risico en dit zijn de aanbevolen onderhoudsdoseringen.

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 van 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 de 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 (%) respondente n	Vergelijking met placebo		n	n (%) respondenten	Vergelijking met placebo	
			Vershil (95% BI)	p- waarde †			Vershil (95% BI)	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 werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, GAL-INT-10, met een doseringstoename gedurende 4 weken en een flexibele dosering van 16 of 24 mg/dag gedurende 6 maanden. Galantaminetabletten met onmiddellijke afgifte (Gal-IR) werden als positieve controle toegevoegd. De werkzaamheid 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. Galantaminecapsules 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.

Samengestelde responsanalyse in week 26 op basis van: - 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	Gal-IR [†]	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

[†] Tabletten met onmiddellijke afgifte

* Capsules met verlengde afgifte

Vasculaire dementie of ziekte van Alzheimer met een cerebrovasculaire aandoening

De resultaten van een 26 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarin patiënten met vasculaire dementie en patiënten met de ziekte van Alzheimer en 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 durende, placebogecontroleerde studie met patiënten met mogelijke vasculaire dementie, liet geen klinisch voordeel zien van een behandeling met galantamine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Galantamine is een alkalische verbinding 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 $88,5 \pm 5,4\%$. Galantaminecapsules 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.

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-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 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 halfwaardetijd 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 van tabletten met onmiddellijke afgifte. 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 en orale toediening werd 18-22% van de dosis als onveranderd galantamine binnen 24 uur met de urine uitgescheiden, met een renale klaring van $68,4 \pm 22,0$ 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 doseringsbereik 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 nierinsufficiëntie. 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

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van galantamine verminderde bij een dalende creatinineklaring zoals geobserveerd in een studie met personen met nierinsufficiëntie. 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 doseringsaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetische eigenschappen van galantamine bij proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 5-6) waren vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (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 doseringen van 2x 12 en 2x 16 mg per dag werd geen duidelijke correlatie tussen de gemiddelde plasmaconcentraties en de werkzaamheidsparameters waargenomen (d.w.z. 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 dosering.

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 uit conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene 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

Inhoud van de capsule (tabletten met verlengde afgifte)

Microkristallijne cellulose

Hypromellose

Ethylcellulose

Magnesiumstearaat

Omhuiling van de capsule

8 mg:

Gelatine

Titaandioxide (E171)

16 mg:
Gelatine
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172).

24 mg:
Gelatine
Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)
Erythrosine (E127)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 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/PE/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootte:

8 mg: 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100 capsules met verlengde afgifte
16 mg: 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100 capsules met verlengde afgifte
24 mg: 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100 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, Attiki, 153 51
Griekenland

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

Maspren retard 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109100
Maspren retard 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109101
Maspren retard 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109102

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2013
Datum van laatste verlenging: 16 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 22 februari 2021