

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 15

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Galantamine retard CF 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.

Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Ondoorzichtige, witte, harde gelatine capsules, maat 2, met daarin één ronde, biconvexe 8 mg tablet met verlengde afgifte.

Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Ondoorzichtige, licht roze, harde gelatine capsules, maat 2, met daarin twee ronde, biconvexe 8 mg tabletten met verlengde afgifte.

Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Ondoorzichtige, oranje, harde gelatine capsules, maat 2, met daarin drie ronde, biconvexe 8 mg tabletten met verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Galantamine retard CF 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 15

De diagnose van waarschijnlijke dementie van het Alzheimerstype, 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 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 onderhoudsdosis 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 dagdosering van 24 mg of die deze dosis niet verdragen, dient een dosisvermindering tot 16 mg/dag te worden overwogen.

Stopzetten van de behandeling

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

Overschakelen van galantamine-tabletten of galantamine-drank naar Galantamine retard CF capsules

Het wordt aanbevolen de patiënt dezelfde totale dagelijkse dosis galantamine toe te dienen. Patiënten die overschakelen naar de 1x daagse-toediening dienen hun laatste dosis galantamine-tabletten of -drank in de avond te nemen en de volgende ochtend te starten met 1x daags Galantamine retard CF capsules.

Speciale populaties

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 ≥ 9 ml/min is geen aanpassing van de dosis vereist.

Bij patiënten met ernstige vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring minder dan 9 ml/min) is het gebruik van galantamine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Verminderde functie van de lever

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 15

Bij patiënten met een matig 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.

Gelijktijdige behandeling

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

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van galantamine bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Galantamine retard CF, harde capsules met verlengde afgifte dienen eenmaal per dag, 's ochtends, bij voorkeur met wat voedsel, oraal te worden ingenomen. De capsules moeten in zijn geheel met vloeistof worden ingenomen. Ze mogen niet gekauwd of verbrijzeld worden.

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dementie types

Galantamine retard CF is geïndiceerd voor een patiënt met milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype. De werking van galantamine bij patiënten met andere types dementie of andere vormen van geheugenstoornissen is niet aangetoond. In twee 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 bij behandeling met galantamine geen voordeel worden aangetoond in het vertragen van cognitieve achteruitgang of het vertragen van de klinische overgang naar dementie. Het sterftecijfer in de galantaminegroep was significant hoger

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 15

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 van gebruikers van galantamine had uiteenlopende vasculaire oorzaken (myocardinfarct, beroerte en plotselinge dood). De relevantie van deze bevinding voor de behandeling van patiënten met dementie van het Alzheimerstype is onbekend.

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

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

Ernstige huidreacties

Bij patiënten die behandeld worden met 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. Behandeling met cholinesteraseremmers, zoals galantamine, is geassocieerd met gewichtsverlies bij deze patiënten. Daarom dient het lichaamsgewicht 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). Het risico dat dit gebeurt kan bijzonder groot zijn bij patiënten met een "sick-sinus syndrome" of met andere supraventriculaire geleidingsstoornissen of bij hen die daarnaast geneesmiddelen gebruiken die de hartfrequentie significant verminderen, zoals digoxine en β -blokkers of bij patiënten met een ongecorrigeerde electrolytenverstoring (bijvoorbeeld hyperkaliëmie, hypokaliëmie).

Daarom dient men voorzichtig te zijn als galantamine wordt toegediend aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 15

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 krijgen van een ulcus pepticum, bijvoorbeeld met een voorgeschiedenis van ulcus of met aanleg voor deze aandoening, inclusief degenen die gelijktijdig niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) krijgen, moeten gecontroleerd worden op symptomen. Bij 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 (bijvoorbeeld 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 verrichtingen

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 antagoneeren. Als anticholinergische medicatie zoals atropine abrupt gestopt wordt dan bestaat er een mogelijk risico dat de effecten van galantamine worden versterkt. Zoals te verwachten bij het gebruik

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 15

van cholinomimetica is een farmacodynamische interactie mogelijk met geneesmiddelen die de hartfrequentie significant verlagen, zoals digoxine, β -blokkers, bepaalde calciumkanaalblokkers en amiodaron. Voorzichtigheid is geboden met geneesmiddelen die mogelijk 'torsades de pointes' veroorzaken. In dergelijke gevallen dient een ECG te worden overwogen.

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

Farmacokinetische interacties

Galantamine wordt zowel door verschillende metabole routes als via de nieren geëlimineerd. Het risico 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 verdraagbaarheid een verlaging van de onderhoudsdosis van galantamine worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Memantine, een N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor-antagonist, had, in een dosis van 10 mg eenmaal daags gedurende 2 dagen gevolgd door 10 mg tweemaal daags gedurende 12 dagen, geen effect op de farmacokinetiek van galantamine (als Galantamine retard CF capsules 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 geboden 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte		RVG 109150
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 15

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. Tot de verschijnselen behoren 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, dubbel-blinde klinische studies (N=6502), vijf open-label klinische studies (N=1454) en post-marketing spontane rapportages.

De meest gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid (21%) en braken (11%). Zij treden meestal tijdens de titratieperiode op, houden minder dan een week aan, en de meerderheid van de patiënten vertoont slechts één episode. Het voorschrijven van anti-emetica en voldoende drinken kan in deze omstandigheden nuttig zijn.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie waren bijwerkingen bij behandeling met 1x daags galantamine capsules met verlengde afgifte, in frequentie en aard vergelijkbaar met de bijwerkingen bij een behandeling met tabletten.

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$).

Systeem/Orgaan-klasse	Bijwerking Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Dehydratie	
Psychische stoornissen		Hallucinatie; Depressie	Hallucinatie visueel; Auditieve hallucinatie	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Syncope; Duizeligheid; Tremor; Hoofdpijn; Somnolentie; Lethargie	Paresthesie; Dysgeusie; Hypersomnie; Insulten*	
Oogaandoeningen			Wazig zicht	

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148 RVG 109149 RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 15

Evenwichts- en ooraandoeningen			Tinnitus	
Hartaandoeningen		Bradycardie	Supraventriculaire extrasystole; Eerstegraads atrioventriculair block; Sinusbradycardie ; Palpitaties	Atrioventriculair blok volledig
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	Hypotensie; Blozen	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken; Misselijkheid	Abdominale pijn; Bovenbuikpijn; Diarree; Dyspepsie; Abdominaal ongemak	Kokhalzen	
Lever- en gal-aandoeningen				Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			Hyperhidrose	Syndroom van Stevens-Johnson; Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem; Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmus	Spierzwakte	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid; Asthenie; Malaise		
Onderzoeken		Afname van lichaamsgewicht	Verhoogde leverenzymen	
Letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen; Inscheuring		

* klasse-gebonden effecten gemeld met acetylcholinesterase-remmende anti-dementie geneesmiddelen 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 voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 15

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Er zijn post-marketingrapporten betreffende ‘torsades de pointes’, QT-verlenging, bradycardie, ventriculaire tachycardie en een kort bewustzijnsverlies bij onopzettelijke overdosering met galantamine. In één geval waarbij 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 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, kreeg per 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 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148 RVG 109149 RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 15

Galantamine, een tertiair alkaloid, 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 kan 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 doses galantamine van 16, 24 en 32 mg/dag effectief. Men stelde vast dat de doses met 16 en 24 mg/dag de beste verhouding gaf tussen baten en risico en deze zijn de aanbevolen onderhoudsdoses. De werkzaamheid van galantamine werd aangetoond aan de hand van parameters die de drie belangrijkste symptoomgroepen van de aandoening evalueren en door middel van een globale schaal: de ADAS-cog/11 (een op prestaties gebaseerde meting van de cognitie), de DAD en de ADCS-ADL-Inventory (metingen van zowel basale als instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven), de Neuropsychiatric Inventory (een schaal voor gedragsstoornissen) en de CIBIC-plus (een globale beoordeling door een onafhankelijke arts op basis van een klinisch interview met de patiënt en de verzorger).

Samengestelde responsanalyse op basis van een verbetering met ten minste 4 punten op de ADAS-cog/11-schaal vergeleken met het uitgangsniveau en CIBIC-plus ongewijzigd en verbeterd (1-4 punten) en DAD/ADL-score ongewijzigd en 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 (%) responder	Vergelijking met placebo		N	n (%) responder	Vergelijking met placebo	
			Verschil (95% CI)	p- waarde [†]			Verschil (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.								

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 15

* LOCF: Last Observation Carried Forward.

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

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) en 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 durend dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, waarin patiënten met vasculaire dementie en patiënten met de ziekte van Alzheimer en tevens met een cerebrovasculaire aandoening ('gemengde dementie') 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 alleen vasculaire dementie.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Galantamine is een alkalische 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 15

De absolute biologische beschikbaarheid van galantamine is hoog, namelijk $88,5 \pm 5,4\%$. Galantamine-capsules met verlengde afgifte zijn wat betreft AUC_{24h} en C_{min} equivalent aan tweemaal daags toegediende galantamine-tabletten met onmiddellijke afgifte. 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 of 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 halveringstijd in de orde van 8-10 uur bij gezonde proefpersonen. De typische klaring van tabletten na orale toediening in de doelpopulatie bedraagt ongeveer 200 ml/min met een interindividuele variabiliteit van 30%, zoals blijkt uit de populatieanalyse. Zeven dagen na één enkele orale toediening van 4 mg ³H-galantamine werd 90-97% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 2,2-6,3% in de feces. Na een intraveneus infuus of orale toediening werd 18-22% van de dosis als onveranderd galantamine binnen 24 uur met de urine uitgescheiden, met een renale klaring van $68,4 \pm 22,0$ ml/min, wat 20-25% van de totale plasmaklaring vertegenwoordigt.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Kenmerken bij patiënten met de ziekte van Alzheimer

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 15

bimodaliteit waargenomen. De metabole status van de patiënt wordt in de globale populatie dan ook niet als klinisch significant beschouwd.

Speciale populaties

Verminderte nierfunctie

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

Verminderte leverfunctie

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

In grote fase-III-studies met doses van tweemaal daags 12 en 16 mg werd geen duidelijke correlatie tussen de gemiddelde plasmaconcentraties en de effectiviteitsparameters waargenomen (i.e. verandering in ADAS-cog/11 en CIBIC-plus na 6 maanden).

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud (tabletten met verlengde afgifte)

Microkristallijne cellulose

Hypromellose

Ethylcellulose

Magnesiumstearaat

Capsule wand

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 15

Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Indigokarmijn (E 132)

Erythrosine (E 127)

Rood ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172).

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/PE/PVDC-Aluminum blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten:

8 mg: 10, 28, 30, 56, 90, 100, 300 harde capsules met verlengde afgifte

16 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100, 300 harde capsules met verlengde afgifte

24 mg: 10, 28, 30, 84, 90, 100, 300 harde capsules met verlengde afgifte

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Galantamine retard CF 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte	DK/H/2970 RVG 109148	
Galantamine retard CF 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109149	
Galantamine retard CF 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte	RVG 109150	
galantamine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 15 van 15

Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 109148
RVG 109149
RVG 109150

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/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 7: 19 oktober 2021.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------