


Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 120785, 120794, 120795	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2302      Pag. 1 van 16

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Galantamine Aurobindo Retard 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte:*  
Elke capsule met verlengde afgifte bevat 8 mg galantamine (als hydrobromide).  
*Galantamine Aurobindo Retard 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte:*  
Elke capsule met verlengde afgifte bevat 16 mg galantamine (als hydrobromide).  
*Galantamine Aurobindo Retard 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte:*  
Elke capsule met verlengde afgifte bevat 24 mg galantamine (als hydrobromide).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte

*Galantamine Aurobindo Retard 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte:*  
Witte, ondoorzichtige, maat "1" harde gelatinecapsules met opschrift "A" op de cap en "8" op de body, gevuld met een witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe minitablen.  
*Galantamine Aurobindo Retard 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte:*  
Roze, ondoorzichtige, maat "1" harde gelatinecapsules met opschrift "A" op de cap en "16" op de body, gevuld met twee witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe minitablen.  
*Galantamine Aurobindo Retard 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte:*  
Karamelkleurige, ondoorzichtige, maat "1" harde gelatinecapsules met opschrift "A" op de cap en "24" op de body, gevuld met drie witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe minitablen.


### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Galantamine is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het type Alzheimer.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> <b>RVG 120785, 120794, 120795</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 2 van 16

### Volwassenen/Ouderen

#### *Voor aanvang van de behandeling*

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

#### *Aanvangsdosering*

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

#### *Onderhoudsdosering*

De tolerantie en dosering van galantamine dient regelmatig opnieuw beoordeeld te worden, bij voorkeur binnen drie maanden na aanvang van de behandeling. Daarna dient regelmatig het klinische voordeel van galantamine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw beoordeeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt er baat bij heeft en galantamine kan verdragen. Staken van de behandeling dient overwogen te worden als er geen therapeutisch effect meer is of als de patiënt de behandeling niet meer verdraagt.

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

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

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

#### *Stopzetten van de behandeling*

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

*Overschakelen op Galantamine capsules met verlengde afgifte van tabletten met directe afgifte of de drank*  
Aanbevolen wordt om de patiënten dagelijks dezelfde totale dosering galantamine toe te dienen. Patiënten die overstappen op het eenmaaldaagse doseringsschema dienen hun laatste dosis tabletten met directe afgifte of de drank 's avonds in te nemen, en de volgende ochtend te beginnen met Galantamine capsules met verlengde afgifte, eenmaal daags.


#### Nierinsufficiëntie

De plasmaspiegels van galantamine kunnen verhoogd zijn bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met een creatinineklaring  $\geq 9$  ml/min is geen dosisaanpassing vereist.

Het gebruik van galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ( creatinineklaring  $< 9$  ml/min) (zie rubriek 4.3).

#### Leverinsufficiëntie

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> <b>RVG 120785, 120794, 120795</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 3 van 16

De plasmaspiegels van galantamine kunnen verhoogd zijn bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7-9) wordt, op basis van farmacokinetische modellen, aanbevolen de dosering te beginnen met om de dag één 8 mg capsule met verlengde afgifte, bij voorkeur 's morgens, gedurende een week. Daarna dient de patiënt gedurende vier weken 8 mg eenmaal daags te gebruiken. Bij deze patiënten mag de dagelijkse dosering niet hoger zijn dan 16 mg. Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore > 9) is het gebruik van galantamine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie.

#### Gelijktijdige behandeling

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

#### Pediatische patiënten

Er is geen relevante toepassing voor het gebruik van galantamine bij pediatische patiënten.

#### Wijze van toediening

Galantamine capsules met verlengde afgifte dienen eenmaal daags 's morgens oraal te worden toegediend, bij voorkeur met voedsel. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met wat vloeistof. De capsules mogen niet gekauwd of kapotgemaakt worden.

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

### **4.3 Contra-indicaties**


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

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

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

#### Vormen van dementie

Galantamine is geïndiceerd voor patiënten met lichte tot matig ernstige dementie van het type Alzheimer. De gunstige werking van galantamine bij patiënten met andere vormen van dementie of andere soorten geheugenstoornissen is niet aangetoond. In 2 klinische onderzoeken van twee jaar bij personen met een milde cognitieve stoornis (mildere soorten geheugenstoornissen die niet voldoen aan de criteria voor Alzheimerdementie) bleek behandeling met galantamine geen voordeel op te leveren bij het vertragen van de cognitieve achteruitgang of het vertragen van de klinische overgang naar dementie. De mortaliteit in de galantaminegroep was significant hoger dan in de placebogroep, 14/1026 (1,4%) van de patiënten behandeld met galantamine en 3/1022 (0,3%) van de patiënten die een placebo kregen. De sterfte had diverse oorzaken.

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> RVG 120785, 120794, 120795	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 4 van 16

Ongeveer de helft van de sterfgevallen bleek het gevolg van diverse vasculaire aandoeningen (myocardinfarct, beroerte en plotseling overlijden). De relevantie van deze bevinding voor de behandeling van patiënten met Alzheimerdementie is niet bekend.

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

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

#### 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.

#### Gewichtscntrole

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

#### Omstandigheden die voorzichtigheid vereisen


Galantamine moet met voorzichtigheid worden toegediend bij de volgende aandoeningen:

#### 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 een sick-sinussyndroom of met andere supraventriculaire geleidingsstoornissen of wanneer zij tevens geneesmiddelen gebruiken die de hartfrequentie significant verminderen, zoals digoxine en  $\beta$ -blokkers of bij patiënten met een ongecorrigeerde electrolytenverstoring (bijv. hyperkaliëmie, hypokaliëmie).

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

Er zijn meldingen geweest van QTc-verlenging bij patiënten die 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

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> <b>RVG 120785, 120794, 120795</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 5 van 16

verlenging van het QTc-interval, bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden, of bij patiënten met relevante vooraf bestaande hartaandoeningen of elektrolytenstoornissen.

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

#### Maagdarmstelselaandoeningen

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

#### Zenuwstelselaandoeningen

Insulten zijn gerapporteerd met galantamine (zie rubriek 4.8). Insulten kunnen ook een gevolg zijn van het verloop van de ziekte van Alzheimer. Een verhoging van de cholinerge tonus verergeren de symptomen gerelateerd aan extrapiramidale stoornissen (zie rubriek 4.8).

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

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

#### Nier- en urinewegaandoeningen

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

#### Chirurgische en medische verrichtingen


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

Galantamine Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

### Farmacodynamische interacties

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> <b>RVG 120785, 120794, 120795</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 6 van 16

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

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

#### Farmacokinetische interacties

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

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

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


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

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

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

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

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

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> RVG 120785, 120794, 120795	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 7 van 16

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of galantamine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden, en er is geen onderzoek gedaan bij vrouwen die borstvoeding geven. Daarom mogen vrouwen die galantamine gebruiken geen borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

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

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

Galantamine heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De symptomen zijn o.a. duizeligheid en slaperigheid, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling.

#### 4.8 Bijwerkingen

Onderstaande tabel geeft de gegevens weer die zijn verkregen met acht placebo-gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies (N=6502), vijf open-label klinische studies (N=1454), en post-marketing spontane rapportages.

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (21%) en braken (11%). Deze traden vooral tijdens de titratieperioden op, duurden in de meeste gevallen minder dan een week en kwamen bij de meeste patiënten slechts eenmaal voor. In deze gevallen kan het zinvol zijn anti-emetica voor te schrijven en te zorgen voor voldoende vochtinname.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch onderzoek was het veiligheidsprofiel van eenmaal daagse behandeling met Galantamine Aurobindo capsules met verlengde afgifte vergelijkbaar met dat van de tabletten wat betreft frequentie en aard.

Inschatting van de frequentie: 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 ( $<1/10.000$ ).

Orgaansysteemklasse	Bijwerking Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden



**Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte**  
RVG 120785, 120794, 120795



**Module 1** Administrative information and prescribing information


**1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken**

Rev.nr. 2302

Pag. 8 van 16

<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoeligheid	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust	Dehydratatie	
<b>Psychische stoornissen</b>		Hallucinaties; Depressie	Visuele hallucinaties; Auditieve hallucinaties	
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		Syncope; Duizeligheid; Tremor; Hoofdpijn; Slaperigheid; Lethargie	Paresthesie; Dysgeusie; Hypersomnie; Insult*; Extrapiramidale stoornis	
<b>Oogaandoeningen</b>			Wazig zien	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Tinnitus	
<b>Hartaandoeningen</b>		Bradycardie	Supraventriculaire extrasystolen; Eerstegraads atrioventriculair blok; Sinusbradycardie; Palpitaties	Volledig atrioventriculair blok
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypertensie	Hypotensie; Blozen	




<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> RVG 120785, 120794, 120795	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 9 van 16

<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Braken; Misselijkheid	Buikpijn; Pijn in bovenbuik; Diarree; Dyspepsie; Abdominaal ongemak	Kokhalzen	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Hepatitis
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen:</b>			Hyperhidrose	Syndroom van Stevens-Johnson; Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem; Erythema multiforme
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</b>		Spierspasmen	Spierzwakte	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b>		Vermoeidheid; Asthenie; Malaise		
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtsafname	Verhoging van de leverenzymen	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Vallen; Inscheuring		

\* Klasse-gerelateerde effecten gemeld met acetylcholinesterase-remmer. Antidementie geneesmiddelen inclusief 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 gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> <b>RVG 120785, 120794, 120795</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 10 van 16

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

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

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

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

### Behandeling


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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel; psycho-analeptica; middelen tegen dementie; anticholinesterasen

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> RVG 120785, 120794, 120795	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302    Pag. 11 van 16

ATC-code: N06DA04

### Werkingsmechanisme


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

### Klinisch onderzoek

Galantamine werd aanvankelijk ontwikkeld als tabletten met directe afgifte die tweemaal daags werden toegediend. De doseringen van galantamine die in deze placebogecontroleerde klinische onderzoeken gedurende 5 tot 6 maanden werkzaam waren, waren 16, 24 en 32 mg/dag. De doseringen van 16 en 24 mg/dag bleken de beste verhouding tussen de voor- en nadelen te hebben, en deze worden als onderhoudsdosering aanbevolen. De werkzaamheid van galantamine is aangetoond m.b.v. eindpunten waarbij de drie belangrijkste symptoomcomplexen van de ziekte op een globale schaal werden geëvalueerd: de ADAS-cog/11 (een op prestaties gebaseerde meting van de cognitie), DAD en ADCS-ADL-Inventory (metingen van basale en instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven), de Neuropsychiatric Inventory (een schaal voor meting van gedragsstoornissen) en de CIBIC-plus (een Global Assessment of Functioning door een onafhankelijke arts op basis van een klinisch interview met de patiënt en de verzorger).

**Samengestelde responder-analyse op basis van ten minste 4 punten verbetering op ADAS-cog/11. Vergeleken met het uitgangspunt en CIBIC-plus ongewijzigd + verbeterd (1-4), en DAD/ADL-score ongewijzigd + verbeterd. Zie onderstaande tabel.**

Ten minste 4 punten verbetering vanaf het begin in ADAS-cog/11 en CIBIC-plus ongewijzigd + verbeterd								
Behandeling	Wijziging in DAD $\geq$ 0 GAL-USA-1 en GAL-INT-1 (Maand 6)				Wijziging in ADCS/ADL-Inventory $\geq$ 0 GAL-USA-10 (Maand 5)			
	n	n (%) responders	Vergelijking met placebo		n	n (%) responders	Vergelijking met placebo	
			Diff (95%BI)	p-waarde <sup>†</sup>			Diff (95%BI)	p-waarde <sup>†</sup>
<i>Klassieke ITT<sup>#</sup></i>								
Placebo	422	21 (5,0)	–	–	273	18 (6,6)	–	–
Galantamine 16 mg/dag	–	–	–	–	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Galantamine 24 mg/dag	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> RVG 120785, 120794, 120795	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302    Pag. 12 van 16

<i>Traditionele LOCF*</i>								
Placebo	412	23 (5,6)	–	–	261	17 (6,5)	–	–
Galantamine 16 mg/dag	–	–	–	–	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Galantamine 24 mg/dag	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001
# ITT: Intent To Treat								
† CMH test m.b.t. verschil met placebo.								
* LOCF: Last Observation Carried Forward.								


De werkzaamheid van Galantamine Aurobindo capsules met verlengde afgifte werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, GAL-INT-10, waarbij de dosering gedurende 4 weken werd verhoogd met een flexibel doseringsschema van 16 of 24 mg/dag gedurende 6 maanden. Als positieve controlearm werden galantaminetabletten met directe afgifte (Gal-IR) toegevoegd. De werkzaamheid werd beoordeeld met de ADAS-cog/11 en de CIBIC-plus-scores als coprimaire criteria voor de werkzaamheid, en ADCS-ADL- en NPI-scores als secundaire eindpunten. De galantamine capsules met verlengde afgifte (Gal-PR) vertoonden statistisch significante verbeteringen op de ADAS-cog/11-score vergeleken met placebo, maar waren niet statistisch verschillend op de CIBIC-plus-score in vergelijking met placebo. De uitkomsten van de ADCS-ADL-score waren statistisch significant beter dan placebo in week 26.

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

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

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

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

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> <b>RVG 120785, 120794, 120795</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 13 van 16

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### Absorptie

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

### Distributie


Het gemiddelde distributievolume is 175 liter. De binding aan plasmaproteïnen is laag, 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 halfwaardetijd van ongeveer 8-10 uur bij gezonde proefpersonen. De normale klaring na orale toediening in de doelpopulatie is ongeveer 200 ml/min, met een interindividuele variabiliteit van 30%, zoals blijkt uit de populatieanalyse met tabletten met directe afgifte. Zeven dagen na een enkelvoudige orale dosering van 4 mg <sup>3</sup>H-galantamine wordt 90-97% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 2,2-6,3% in de feces. Na intraveneuze infusie en orale toediening werd 18-22% van de dosering als onveranderd galantamine in 24 uur in de urine

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> RVG 120785, 120794, 120795	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 14 van 16

uitgescheiden, met een renale klaring van  $68,4 \pm 22,0$  ml/min; dit vertegenwoordigt 20-25% van de totale plasmaklaring.

#### Lineariteit

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

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

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

#### Speciale populaties

##### Nierinsufficiëntie

De eliminatie van galantamine neemt af met een dalende creatinineklaring, zoals werd waargenomen in een onderzoek met proefpersonen met nierinsufficiëntie. Vergelijken met Alzheimerpatiënten zijn de piek- en dalwaarden van de plasmaconcentraties niet verhoogd bij patiënten met een creatinineklaring van  $\geq 9$  ml/min. Daarom wordt geen toename van de bijwerkingen verwacht en is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

##### *Leverinsufficiëntie*

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


#### Verband tussen farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen

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

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

Het optreden van misselijkheid blijkt te correleren met hogere piekplasmaconcentraties (zie rubriek 4.5).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> <b>RVG 120785, 120794, 120795</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 15 van 16

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose (klasse -102)

Talk

Hydroxy propylcellulose

Watervrij colloïdaal silica

Magnesiumstearaat

#### Omhuiling van de capsule

##### 8 mg:

Titaniumdioxide (E171)

Natriumlaurylsulfaat

Gelatine

##### 16 mg:

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172)

Natriumlaurylsulfaat

Gelatine

##### 24 mg:

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide geel (E172)

Natriumlaurylsulfaat

Gelatine

#### Drukinkt:


Schellak

IJzeroxide zwart (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.



<b>Galantamine Aurobindo Retard 8, 16, 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte</b> <b>RVG 120785, 120794, 120795</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 16 van 16

### 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

Galantamine Aurobindo Retard, harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in transparante PVC/PEP/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 28 en 30 harde capsules met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

Galantamine Aurobindo Retard 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte is ingeschreven in het register onder RVG 120785.

Galantamine Aurobindo Retard 16 mg, harde capsules met verlengde afgifte is ingeschreven in het register onder RVG 120794.

Galantamine Aurobindo Retard 24 mg, harde capsules met verlengde afgifte is ingeschreven in het register onder RVG 120795.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 mei 2018

Datum van laatste verlenging: 21 maart 2023

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 7 december 2022