

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galantamin-neuraxpharm 8 mg
Hartkapseln, retardiert
Galantamin-neuraxpharm 16 mg
Hartkapseln, retardiert
Galantamin-neuraxpharm 24 mg
Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Galantamin-neuraxpharm 8 mg
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 8 mg Galantamin (als Hydrobromid).

Galantamin-neuraxpharm 16 mg
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 16 mg Galantamin (als Hydrobromid).

Galantamin-neuraxpharm 24 mg
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 24 mg Galantamin (als Hydrobromid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Galantamin-neuraxpharm 8 mg
Opake, weiße Gelatinehartkapseln der Größe 2, die eine runde bikonvexe Retardtablette von 8 mg enthalten.

Galantamin-neuraxpharm 16 mg
Opake, blass pinkfarbene Gelatinehartkapseln der Größe 2, die zwei runde bikonvexe Retardtabletten von 8 mg enthalten.

Galantamin-neuraxpharm 24 mg
Opake, orangefarbene Gelatinehartkapseln der Größe 2, die drei runde bikonvexe Retardtabletten von 8 mg enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Galantamin-neuraxpharm ist indiziert zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung
Erwachsene / Ältere Patienten
Vor Behandlungsbeginn:

Die Diagnose einer wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer-Typ sollte entsprechend den aktuellen klinischen Richtlinien gestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anfangsdosis:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 8 mg/Tag über einen Zeitraum von 4 Wochen.

Erhaltungsdosis:

Die Verträglichkeit und Dosierung von Galantamin sollten regelmäßig überprüft werden, möglichst innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn. Danach sollten klinischer Nutzen von Galantamin und Verträglichkeit der Behandlung ent-

sprechend den klinischen Richtlinien regelmäßig überprüft werden. Die Erhaltungstherapie kann so lange fortgesetzt werden, wie ein therapeutischer Nutzen besteht und die Behandlung mit Galantamin für den Patienten verträglich ist. Eine Beendigung der Therapie sollte erwogen werden, wenn kein therapeutischer Effekt mehr erkennbar ist oder wenn der Patient die Behandlung nicht verträgt.

Die anfängliche Erhaltungsdosis beträgt 16 mg/Tag. Diese Dosis sollte mindestens 4 Wochen aufrechterhalten werden.

Eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 24 mg/Tag sollte individuell nach sorgfältiger Beurteilung der Behandlung im Hinblick auf therapeutischen Nutzen und Verträglichkeit in Betracht gezogen werden.

Bei einzelnen Patienten, die bei Gabe von 24 mg/Tag keine erhöhte Ansprechrate zeigen oder die diese Dosis nicht vertragen, sollte eine Dosisreduktion auf 16 mg/Tag in Erwägung gezogen werden.

Behandlungsabbruch:

Nach abruptem Absetzen der Therapie (z. B. zur Vorbereitung auf Operationen) tritt kein Rebound-Effekt auf.

Wechsel von Galantamin Tabletten oder Lösung zum Einnehmen auf Galantamin Hartkapseln, retardiert:

Es wird empfohlen, den Patienten die gleiche Galantamin-Gesamttagesdosis zu verabreichen. Patienten, die auf die einmal tägliche Einnahme wechseln, sollten ihre letzte Dosis der Galantamin Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung oder Lösung abends einnehmen und am folgenden Morgen mit den Galantamin Hartkapseln, retardiert beginnen.

Nierenfunktionsstörung

Die Galantamin-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 9 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 9 ml/min darf Galantamin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

Die Galantamin-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2).

Basierend auf dem pharmakokinetischen Modell zu Patienten mit mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7 - 9) wird empfohlen, die Behandlung 1 Woche lang mit einer retardierten 8-mg-Kapsel einmal jeden zweiten Tag, vorzugsweise morgens, zu beginnen. Danach sollten die Patienten die Behandlung mit einmal täglich 8 mg für 4 Wochen fortsetzen. Eine tägliche Dosis von 16 mg sollte bei dieser Patientengruppe nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score größer als 9) darf Galantamin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Begleitmedikation

Bei Patienten, die mit starken Cytochrom (CYP) 2D6- oder -3A4-Inhibitoren behandelt werden, kann eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Galantamin bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Galantamin-neuraxpharm Hartkapseln, retardiert sollen einmal täglich morgens, vorzugsweise mit dem Essen, eingenommen werden. Die Kapseln sollten im Ganzen mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden.

Während der Behandlung sollte eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da keine Daten zur Anwendung von Galantamin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score größer als 9) und bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 9 ml/min vorliegen, darf Galantamin bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig eine klinisch relevante Leber- und Nierenfunktionsstörung aufweisen, ist Galantamin ebenfalls kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Demenztypen

Galantamin-neuraxpharm ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ indiziert. Der Nutzen von Galantamin bei Patienten mit anderen Formen der Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörungen ist bisher nicht gezeigt worden. In 2 klinischen Studien mit einer Dauer von 2 Jahren bei Personen mit sogenannter leichter kognitiver Beeinträchtigung (leichte Formen der Gedächtnisstörung, die nicht die Kriterien der Alzheimer-Demenz erfüllen) zeigte sich unter Therapie mit Galantamin keine Verbesserung hinsichtlich der Verlangsamung des kognitiven Abbaus oder der Verminderung der Übergangsrate zum Vollbild der Demenz. Die Mortalitätsrate war in der Galantamin-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe, 14/1026 (1,4 %) Patienten in der Galantamin-Gruppe und 3/1022 (0,3 %) Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Todesfälle hatten verschiedene

Ursachen. Ungefähr die Hälfte der Todesfälle in der Galantamin-Gruppe schienen Folge verschiedener vaskulärer Ursachen zu sein (Myokardinfarkt, Schlaganfall, plötzlicher Tod). Die Relevanz dieser Beobachtung für die Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Demenz ist unbekannt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Langzeitstudie mit 2.045 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung wurde keine erhöhte Mortalität beobachtet. Die Mortalitätsrate war in der Placebo-Gruppe signifikant höher als in der Galantamin-Gruppe. Es gab 56/1021 (5,5 %) Todesfälle bei Patienten unter Placebo und 33/1024 (3,2 %) Todesfälle bei Patienten unter Galantamin (Hazard-Ratio und 95 %-Konfidenzintervall von 0,58 [0,37; 0,89]; $p=0,011$). Die Diagnose der Alzheimer-Demenz sollte gemäß aktuellen Richtlinien von einem erfahrenen Arzt gestellt werden. Die Behandlung mit Galantamin sollte durch einen Arzt überwacht und nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson die regelmäßige Arzneimiteleinahme des Patienten überwacht.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Bei Patienten, die Galantamin erhielten, wurde über schwerwiegende Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und akute generalisierte exanthematische Pustulose) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten über die Symptome schwerwiegender Hautreaktionen zu informieren. Die Therapie mit Galantamin sollte bei Erstauftreten eines Hautausschlags beendet werden.

Überwachung des Gewichts

Patienten mit Alzheimer-Erkrankung verlieren Gewicht. Die Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren, darunter auch Galantamin, wurde mit einem Gewichtsverlust bei diesen Patienten in Zusammenhang gebracht. Während der Behandlung sollte das Gewicht der Patienten kontrolliert werden.

Umstände, die Vorsicht erfordern

Wie andere Cholinomimetika sollte Galantamin bei den folgenden Erkrankungen bzw. Umständen mit Vorsicht angewandt werden:

Herzkrankungen:

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinomimetika vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz haben (z. B. Bradykardie). Dies kann insbesondere für Patienten mit „Sick-Sinus-Syndrom“, anderen supraventrikulären Reizleitungsstörungen oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Herzfrequenz signifikant herabsetzen, wie z. B. Digoxin und Betablocker, oder für Patienten mit nicht korrigierten Elektrolytstörungen (z. B. Hyperkaliämie, Hypokaliämie) von Bedeutung sein.

Daher ist Vorsicht geboten, wenn Galantamin bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, z. B. unmittelbar nach einem Myokardinfarkt, neu aufgetretenem Vor-

hofflimmern, AV-Block Grad II oder höhergradig, instabiler Angina pectoris oder dekompensierter Herzinsuffizienz, besonders NYHA-Gruppe III - IV, angewendet wird.

Es liegen Berichte über eine QTc-Verlängerung bei Patienten vor, die mit Galantamin in therapeutischen Dosen behandelt wurden, sowie über Torsade de Pointes im Zusammenhang mit Überdosierungen (siehe Abschnitt 4.9). Galantamin ist daher mit Vorsicht bei Patienten mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls, bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen, anzuwenden.

In einer gepoolten Analyse Placebokontrollierter Studien bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die mit Galantamin behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz bestimmter kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Patienten mit erhöhtem Risiko zur Bildung peptischer Ulcera, z. B. durch Prädisposition oder anamnestisch bekannte Ulkuserkrankungen, einschließlich jener, welche gleichzeitig nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) erhalten, sollten auf Symptome überwacht werden. Bei gastrointestinaler Obstruktion oder während der Rekonvaleszenz nach einer Operation des Gastrointestinaltraktes wird die Einnahme von Galantamin nicht empfohlen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Unter Galantamin wurden Krampfanfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Die Anfallsaktivität kann jedoch auch eine Manifestation der Alzheimer-Erkrankung sein. In seltenen Fällen kann ein Anstieg des cholinergen Tonus Parkinsonsymptome verschlechtern.

In einer gepoolten Analyse Placebokontrollierter Studien bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die mit Galantamin behandelt wurden, wurden gelegentlich zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen Galantamin verabreicht wird, sollte dies berücksichtigt werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Cholinomimetika sollten Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Asthma, obstruktiven Lungenerkrankungen oder akuten pulmonalen Infektionen (z. B. Pneumonie) mit Vorsicht verschrieben werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Die Einnahme von Galantamin wird bei Obstruktion der ableitenden Harnwege oder während der Rekonvaleszenz nach einer Blasenoperation nicht empfohlen.

Chirurgische und medizinische Eingriffe:

Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin während einer Narkose die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholintyp verstärken, insbesondere in Fällen von Pseudocholinesterasemangel.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund seines Wirkmechanismus soll Galantamin nicht gleichzeitig mit anderen Cholinomimetika (wie Ambenonium, Donepezil, Neostigmin, Pyridostigmin, Rivastigmin oder systemisch verabreichtem Pilocarpin) angewendet werden. Galantamin kann die Wirkung von Anticholinergika antagonisieren. Wenn anticholinerge Medikationen wie Atropin plötzlich abgesetzt werden, kann das Risiko einer Wirkungsverstärkung von Galantamin bestehen. Wie bei Cholinomimetika zu erwarten, sind pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Arzneimitteln möglich, die die Herzfrequenz deutlich herabsetzen, wie z. B. Digoxin, Betablocker, bestimmte Calciumkanal-Blocker und Amiodaron. Mit Vorsicht sollten Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen können, gegeben werden. In diesen Fällen sollte ein EKG in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin während einer Narkose die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholintyp verstärken, insbesondere in Fällen eines Pseudocholinesterasemangels.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Mehrere Abbauwege und eine renale Ausscheidung sind an der Elimination von Galantamin beteiligt. Das Potential klinisch relevanter Wechselwirkungen ist gering. Das Vorkommen bedeutsamer Interaktionen kann dennoch in Einzelfällen klinisch relevant werden.

Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung verlangsamt die Resorptionsrate von Galantamin, das Ausmaß der Resorption wird aber nicht beeinflusst. Es wird empfohlen, Galantamin-neuraxpharm mit den Mahlzeiten einzunehmen, um cholinerge Nebenwirkungen zu minimieren.

Andere Arzneimittel, die die Metabolisierung von Galantamin beeinflussen:

Wechselwirkungsstudien zeigten eine Erhöhung der Galantamin-Bioverfügbarkeit um ca. 40 % bei gleichzeitiger Gabe von Paroxetin (einem potenten CYP2D6-Inhibitor) und um 30 % bzw. 12 % bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol bzw. Erythromycin (CYP3A4-Inhibitoren). Daher kann zu Beginn der Behandlung mit starken CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Paroxetin oder Fluoxetin) oder CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Ritonavir) die Häufigkeit von cholinergen Nebenwirkungen, insbesondere von Übelkeit und Erbrechen, erhöht sein. Unter diesen Umständen kann

in Abhängigkeit von der Verträglichkeit eine Reduktion der Galantamin-Erhaltungsdosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Memantin, ein N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Antagonist, hatte bei einer Dosis von 10 mg einmal am Tag für 2 Tage, gefolgt von 10 mg zweimal am Tag für 12 Tage, im Steady-state keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Galantamin (als Galantamin Hartkapseln, retardiert 16 mg einmal täglich).

Auswirkung von Galantamin auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel:

Therapeutische Dosen von 24 mg Galantamin/Tag hatten keinen Einfluss auf die Kinetik von Digoxin, obwohl pharmakodynamische Interaktionen auftreten können (siehe auch „Pharmakodynamische Wechselwirkungen“).

Therapeutische Dosen von 24 mg Galantamin/Tag hatten keinen Einfluss auf die Kinetik und Prothrombinzeit von Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft

Für Galantamin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galantamin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; Studien an stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Galantamin nicht stillen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Galantamin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Galantamin hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Symptome umfassen Schwindel und Somnolenz, besonders während der ersten Wochen nach Beginn der Behandlung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Tabelle reflektiert Daten zu Galantamin, die acht Placebo-kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (n = 6.502), fünf offenen klinischen Studien (n = 1.454) sowie spontanen Berichten nach Markteinführung entnommen wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren Übelkeit (21 %) und Erbrechen (11 %). Sie traten hauptsächlich während der Titrationsphase auf, hielten in den meisten Fällen weniger als eine Woche an, wobei bei den meisten Patienten nur eine Episode auftrat. Verschreibung eines

Systemorganklasse	Nebenwirkung Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Dehydratation	
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzination, Depression	Visuelle Halluzination, Akustische Halluzination	
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope, Schwindel, Tremor, Kopfschmerz, Somnolenz, Lethargie	Parästhesie, Dysgeusie, Hypersomnie, Krampfanfälle*	
Augenerkrankungen			Verschwommensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	
Herzkrankungen		Bradykardie	Supraventrikuläre Extrasystolen, AV-Block I. Grades, Sinusbradykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie, Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Abdominalschmerz, Oberbauchschmerz, Diarrhö, Dysepsie, Abdominalbeschwerden	Würgereiz	
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hyperhidrose	Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematische Pustulose, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrampf	Muskelschwäche	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Erhöhte Leberenzyme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz, Lazeration		

* Die Klasseneffekte antidepressiver Acetylcholinesterase-Inhibitoren umfassen Konvulsionen/Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4).

Antiemetikums und Gewährleistung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr können in diesen Fällen hilfreich sein.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie waren Nebenwirkungen, die bei der einmal täglichen Behandlung mit Galantamin Hartkapseln, retardiert auftraten, in Bezug auf Häufigkeit und Art mit denen, die unter Einnahme der Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreigabe beobachtet wurden, vergleichbar.

Häufigkeitskategorien: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Anzeichen und Symptome einer deutlichen Überdosierung von Galantamin entsprechen voraussichtlich denen anderer Cholinomimetika. Diese betreffen generell das zentrale Nervensystem, das parasympathische Nervensystem und die neuromuskuläre Übertragung. Zusätzlich zu Muskelschwäche oder Faszikulationen können sich einige oder alle Anzeichen einer cholinergen Krise entwickeln: starke Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Krämpfe, vermehrter Speichelfluss, Tränenfluss, Blasenentleerung, Darmentleerung, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Kollaps und Krampfanfälle. Zunehmende Muskelschwäche in Verbindung mit trachealer Hypersekretion und Bronchospasmus können zu einer lebensbedrohlichen Atemwegsbehinderung führen.

Es hat Postmarketing-Berichte über Torsade de pointes, QT-Verlängerung, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und kurzen Bewusstseinsverlust in Verbindung mit unbeabsichtigten Überdosierungen von Galantamin gegeben. In einem Fall, in dem die Dosis bekannt war, wurden acht 4 mg-Tabletten (insgesamt 32 mg) an einem Tag eingenommen.

Zwei weitere Fälle einer unbeabsichtigten Einnahme von 32 mg (Übelkeit, Erbrechen und Mundtrockenheit; Übelkeit, Erbrechen und substernale Brustschmerzen) und einer von 40 mg (Erbrechen) hatten eine kurze Hospitalisierung zur Beobachtung mit voll-

ständiger Erholung zur Folge. Ein Patient, welchem 24 mg/Tag verordnet worden waren und der in den vergangenen zwei Jahren anamnestisch unter Halluzinationen litt, erhielt irrtümlicherweise 24 mg zweimal täglich über 34 Tage und entwickelte Halluzinationen, die eine Hospitalisierung erforderten. Ein anderer Patient, welchem 16 mg/Tag der oralen Lösung verordnet worden waren, nahm versehentlich 160 mg (40 ml) ein und litt eine Stunde später unter Schwitzen, Erbrechen, Bradykardie und einer Präsynkope, was eine Behandlung im Krankenhaus erforderte. Diese Symptome verschwanden innerhalb von 24 Stunden.

Behandlung

Wie bei allen Überdosierungen sollten allgemein unterstützende Maßnahmen zur Anwendung kommen. In schweren Fällen können Anticholinergika wie Atropin als allgemeines Antidot für Cholinomimetika eingesetzt werden. Empfohlen wird eine intravenöse Initialdosis von 0,5 bis 1,0 mg Atropin mit nachfolgender Dosierung entsprechend dem klinischen Verlauf.

Da sich die Therapiemaßnahmen bei Überdosierungen ständig weiterentwickeln, sollte im Fall einer Überdosierung ein Informationszentrum für Vergiftungsfälle zu Rate gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antidementiva

ATC-Code: N06DA04

Wirkmechanismus

Galantamin, ein tertiäres Alkaloid, ist ein selektiver, kompetitiver und reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase. Zusätzlich verstärkt Galantamin die intrinsische Aktivität von Acetylcholin an nikotinergen Rezeptoren, vermutlich durch allosterische Modulation der Rezeptorbindungsstelle. Hierdurch kann bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ eine gesteigerte Aktivität des cholinergen Systems verbunden mit einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten erzielt werden.

Klinische Studien

Galantamin wurde ursprünglich als Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung für die zweimal tägliche Einnahme entwickelt. In Placebo-kontrollierten klinischen Studien über einen Behandlungszeitraum von 5 bis 6 Monaten waren Dosierungen von 16, 24 und 32 mg Galantamin/Tag wirksam. Von diesen Dosierungen wurden 16 und 24 mg/Tag mit dem besten Nutzen-Risiko-Verhältnis ermittelt und sind die empfohlenen Erhaltungsdosen.

Die Wirksamkeit von Galantamin wurde anhand von Beurteilungskriterien nachgewiesen, welche die drei Hauptsymptomkomplexe der Erkrankung und eine globale Skala umfassen: ADAS-Cog/11 (ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung kognitiver Fähigkeiten), DAD und ADCS-ADL-Inventar (Messungen der grundlegenden und darüber hinausgehenden Aktivitäten des täglichen Lebens), Neuropsychiatrisches Inventar (eine Skala zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten)

Zusammengesetzte Responder-Analyse, basierend auf einer Verbesserung des ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Basiswert und unverändertem + verbessertem CIBIC-Plus (1 - 4) sowie unverändertem + verbessertem DAD/ADL-Score (siehe unten stehende Tabelle):

Verbesserung des ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Basiswert und unveränderter + verbesserter CIBIC-plus								
Behandlung	Änderung im DAD ≥ 0 GAL-USA-1 und GAL-INT-1 (Monat 6)				Änderung im ADCS/ADL Inventar ≥ 0 GAL-USA-10 (Monat 5)			
	n	n (%) der Responder	Vergleich mit Placebo		n	n (%) der Responder	Vergleich mit Placebo	
			Unterschied (95 % KI)	p-Wert†			Unterschied (95 % KI)	p-Wert†
Klassische ITT#								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Galantamin 16 mg/Tag	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Galantamin 24 mg/Tag	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	< 0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
Traditionell LOCF*								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Galantamin 16 mg/Tag	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Galantamin 24 mg/Tag	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 zur Bestimmung des Unterschiedes gegenüber Placebo.
* LOCF (Last Observation Carried Forward): Auswertung nach dem letzten Beobachtungswert.

Zusammengesetzte Responder-Analyse, in Woche 26, basierend auf einer Verbesserung des ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Basiswert, unverändertem + verbessertem Gesamt ADL (≥ 0) und keine Verschlechterung des CIBIC-Plus (1 - 4) (siehe unten stehende Tabelle):

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR†	Gal-PR*	p-Wert (Gal-PR* vs. Placebo)
	n = 245	n = 225	n = 238	
Zusammengesetzte Response: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

† Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung
* Hartkapseln, retardiert

und CIBIC-plus (eine globale Bewertung durch einen unabhängigen Arzt, basierend auf einem klinischen Interview mit dem Patienten und der Betreuungsperson).

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Die Wirksamkeit von Galantamin Hartkapseln, retardiert wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, GAL-INT-10, unter Anwendung einer 4-wöchigen Dosisescalation, einer flexiblen Dosierung von 16 bis 24 mg/Tag für einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten untersucht. Galantamin Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wurden als positiver Kontrollarm mitgeführt. Die Wirksamkeit wurde anhand des ADAS-Cog/11 und CIBIC-plus als zusätzlichen primären Wirksamkeitsparameter und der ADCS-ADL und NPI als sekundäre Endpunkte evaluiert. Galantamin Hartkapseln, retardiert zeigten statistisch signifikant Verbesserungen des ADAS-Cog/11 gegenüber Placebo, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede des CIBIC-plus gegenüber Placebo. Die Ergebnisse des ADCS-ADL waren in Woche 26 statistisch signifikant besser verglichen mit Placebo.

Siehe Tabelle oben auf dieser Seite.

Vaskuläre Demenz oder Alzheimer-Erkrankung mit zerebrovaskulärer Erkrankung

Die Ergebnisse einer 26-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, in der Patienten mit vaskulärer Demenz und Patienten, die an der Alzheimer-Erkrankung und einer begleitenden zerebrovaskulären Erkrankung (sogenannte gemischte Demenz) litten, eingeschlossen waren, zeigen, dass der symptomatische Effekt von Galantamin bei Patienten, die an der Alzheimer-Erkrankung und einer begleitenden zerebrovaskulären Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4) leiden, erhalten bleibt. In einer post-hoc Subgruppenanalyse wurden keine statistisch signifikanten Effekte in der Gruppe der Patienten, die nur an vaskulärer Demenz litten, beobachtet.

In einer zweiten 26-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit Verdacht auf vaskuläre Demenz konnte kein klinischer Nutzen einer Behandlung mit Galantamin gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Galantamin ist eine basische Verbindung mit einer Ionisationskonstanten (pK_a 8,2). Die Substanz ist leicht lipophil und hat einen Verteilungskoeffizienten $\log P$ zwischen

n-Octanol/Puffer-Lösung (pH 12) von 1,09. Die Löslichkeit in Wasser (pH 6) beträgt 31 mg/ml. Galantamin besitzt drei chirale Zentren. Die natürlich vorkommende Form ist das S,R,S-Enantiomer.

Galantamin wird zu einem Teil über verschiedene Cytochrom-Isoenzyme, hauptsächlich Cytochrom P450-2D6 und -3A4, metabolisiert. Einige der Metaboliten haben sich in vitro als wirksam erwiesen, in vivo aber keine Bedeutung.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Galantamin ist mit $88,5 \pm 5,4$ % hoch. Galantamin Hartkapseln, retardiert sind zu der zweimal täglichen Einnahme der Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreigabe in Bezug auf die AUC_{24h} und C_{min} bioäquivalent. Der C_{max} -Wert wird nach 4,4 h erreicht und ist circa 24 % niedriger als der der Tabletten. Eine Mahlzeit hat keinen signifikanten Einfluss auf die AUC der Hartkapseln, retardiert. Die C_{max} erhöhte sich um 12 % und die T_{max} um 30 Minuten, wenn die Hartkapseln, retardiert nach der Mahlzeit gegeben wurden. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese Veränderungen klinisch signifikant sind.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt 175 l. Die Plasmaproteinbindung ist mit 18 % gering.

Biotransformation

Bis zu 75 % des verabreichten Galantamins werden in metabolisierter Form ausgeschieden. In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass CYP2D6 an der Metabolisierung zu O-Desmethyl-Galantamin und CYP3A4 an der Metabolisierung zu Galantamin-N-Oxid beteiligt ist. Zwischen schwachen und starken CYP2D6-Metabolisierern zeigte sich kein Unterschied in der Gesamtausscheidung mit Urin und Fäzes. Bei schwachen und starken Metabolisierern lag Galantamin im Plasma primär in unveränderter Form und als Glucuronid vor. Nach Einmaldosis konnte keiner der aktiven Metaboliten von Galantamin (Norgalantamin, O-Desmethyl-Galantamin und O-Desmethyl-Norgalantamin) in seiner unkonjugierten Form im Plasma schwacher und starker Metabolisierer nachgewiesen werden. Nach Mehrfachdosis konnte Norgalantamin im Plasma von Patienten nachgewiesen werden, der Anteil betrug jedoch nicht mehr als 10 % des Galantamin-Spiegels. In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Galantamin ein sehr geringes

inhibitorisches Potential auf die wichtigsten Isoenzyme des menschlichen Cytochrom-P450-Enzymsystems aufweist.

Elimination

Galantamin-Plasmaspiegel nehmen biexponentiell ab, die terminale Halbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden circa 8 - 10 Stunden. Bei der Zielgruppe beträgt die typische Clearance nach oraler Verabreichung etwa 200 ml/min. Aus der Populationsanalyse der Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung lässt sich eine interindividuelle Variabilität von 30 % ableiten. Sieben Tage nach Verabreichung einer oralen Einmaldosis von 4 mg 3H -Galantamin wurden 90 - 97 % der Radioaktivität im Urin und 2,2 - 6,3 % in den Fäzes nachgewiesen. Nach intravenöser Infusion und oraler Verabreichung wurden innerhalb von 24 Stunden 18 - 22 % als unverändertes Galantamin mit dem Urin ausgeschieden. Die renale Clearance betrug $68,4 \pm 22,0$ ml/min, dies entspricht 20 - 25 % der totalen Plasmaclearance.

Dosis-Linearität

Die Galantamin-Pharmakokinetik von Galantamin Hartkapseln, retardiert ist innerhalb des untersuchten Dosisbereichs von 8 mg bis 24 mg einmal täglich bei älteren Patienten und Patienten jüngeren Alters dosisproportional.

Charakteristische Merkmale bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung

Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass Plasmakonzentrationen von Galantamin bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu jungen Gesunden um 30 % bis 40 % erhöht sind, hauptsächlich infolge des höheren Alters und der eingeschränkten Nierenfunktion. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse liegt die Clearance bei Frauen um 20 % niedriger als bei Männern.

Die Galantamin-Clearance bei schwachen CYP2D6-Metabolisierern ist um etwa 25 % niedriger als bei starken Metabolisierern, eine Bimodalität der Population wird jedoch nicht beobachtet. Daher wird der Metabolisierungsstatus des Patienten als nicht klinisch relevant in der Gesamtpopulation angesehen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung:

Gemäß einer Studie an Patienten mit Nierenfunktionsstörung sinkt die Elimination von Galantamin mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Verglichen mit Alzheimer-Patienten, sind die Spitzen- und Talplasmakonzentrationen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 9 ml/min nicht erhöht. Eine Zunahme der Nebenwirkungen ist deshalb nicht zu erwarten und Dosisanpassungen sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung:

Die Pharmakokinetik von Galantamin bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 - 6) war vergleichbar mit der gesunder Probanden. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7 - 9) waren die AUC und Halbwertszeit von Galantamin um etwa 30 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische / Pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurde keine offensichtliche Korrelation zwischen durchschnittlichen Plasmakonzentrationen und Wirksamkeitsparametern (d. h. Veränderung des ADAS-Cog/11 und CIBIC-plus in Monat 6) in großen Phase-III-Studien bei einer Dosierung von zweimal täglich 12 bzw. 16 mg beobachtet.

Bei Patienten, bei denen Synkopen auftraten, waren die Plasmakonzentrationen vergleichbar mit denen anderer Patienten bei gleicher Dosierung.

Es wurde eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Übelkeit und höheren Spitzenplasmakonzentrationen gezeigt (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential deuten die präklinischen Daten auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten nach Dosierungen, die unter der Toxizitätsschwelle für die trächtigen Weibchen liegen, eine leichte Entwicklungsverzögerung bei Ratten und Kaninchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Kapselinhalt**

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Ethylcellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

KapselhülleGalantamin-neuraxpharm 8 mg:

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Galantamin-neuraxpharm 16 mg:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Galantamin-neuraxpharm 24 mg:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Erythrosin (E 127)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PE/PVDC-Aluminium-Bliesterpackung

Galantamin-neuraxpharm 8 mg

Packungsgrößen: 28, 56, 84 Hartkapseln, retardiert

Galantamin-neuraxpharm 16 mg

Packungsgrößen: 28, 56, 84 Hartkapseln, retardiert

Galantamin-neuraxpharm 24 mg

Packungsgrößen: 28, 56, 84 Hartkapseln, retardiert

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

84385.00.00
84386.00.00
84387.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.02.2013 / 21.07.2017

10. STAND DER INFORMATION

02/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig