Galantamin easypharm 16 mg Retardkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 16 mg Kapsel enthält: 16 mg Galantamin (als Hydrobromid).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert.
Opaque, weiße Hartkapseln Größe 2, die eine runde bikonvexe Tablette enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Galantamin easypharm ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer Typ.

4.2 Dosierung Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene / Ältere Patienten

Vor Behandlungsbeginn:

Die Diagnose einer vermuteten 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

- 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 entsprechend 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 aufrecht erhalten 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.

Absetzen der Therapie

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

Umstellung auf Galantamin Retardkapseln von schnellfreisetzenden Galantamin Tabletten oder Galantamin Lösung zum Einnehmen.

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

Patienten mit Begleitmedikation

Bei Patienten, die mit starken Cytochrom-P450-2D6- oder -3A4-Inhibitoren behandelt werden, kann eine Reduzierung der Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Galantamin Plasmaspiegel können erhöht sein bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 9 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 9 ml/min) darf Galantamin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Galantamin-Plasmaspiegel können bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen erhöht sein (siehe Abschnitt5.2).
Bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh score 7-9) wird, basierend auf dem pharmakokinetischen Modell, empfohlen, die Dosierung eine Woche lang mit einer 8-mg- Hartkapsel, retardiert einmal jeden zweiten Tag, vorzugsweise morgens, zu beginnen. Danach sollten die Patienten die Behandlung mit 8 mg einmal täglich über 4 Wochen fortsetzen. Eine Dosis von täglich 16 mg Galantamin sollte bei dieser Patientengruppe nicht überschritten werden.
Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Skala > 9) darf Galantamin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Population

Es gibt kein relevantes Einsatzgebiet für Galantamin in der pädiatrischen Population.

Art der Anwendung

Galantamin easypharm Retardkapseln sollen einmal täglich morgens, vorzugsweise mit dem Essen eingenommen werden. Die Kapseln sollten mit ausreichend Flüssigkeit als Ganzes 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 sonstigen Bestandteile aufgelistet in Abschnitt 6.1..

Da keine Daten zur Anwendung von Galantamin bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Skala >9) und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <9 ml/min vorliegen, darf Galantamin easypharm 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 easypharm 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 zwei klinischen Studien mit einer Dauer von 2 Jahren bei Personen mit sogenannter leichter kognitiver Beeinträchtigung (leichte Formen der Gedächtnisstörung, die nicht die Kriterien der Demenz vom Alzheimer-Typ 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 Plazebo-Gruppe, 14/1026 (1,4%) Patienten in der Galantamin-Gruppe und 3/1022 (0,3%) Patienten in der Plazebo-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 der Galantamingruppe wurde keine erhöhte Mortalität in einer Langzeit-, randomisierten und Plazebo kontrollierten Studie bei 2045 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz gefunden. Die Mortalitäsrate in der Plazebogruppe war signifikant höher als in der Galantamin Gruppe. Es traten in der Plazebogruppe 56/1021 (5,5%) Todesfälle auf und in der Galantamingruppe wurden 33/1024 (3,2%) Todesfälle beobachtet (Hazard Ratio und 95% Confidence Intervall von 0,58 [0,37, 0,89]; p=0,011)

Die Diagnose Demenz vom Alzheimer-Typ soll gemäß aktuellen Richtlinien von einem erfahrenen Arzt gestellt werden. Die Behandlung mit Galantamin soll durch einen Arzt überwacht und nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson die regelmäßige Arzneimitteleinnahme des Patienten überwacht.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen (Stevens-Johnson Syndrom und generalisierte exanthematische Pustulose) wurden bei Patienten unter Galantaminanwendung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen die Patienten über die Symptome von schwerwiegenden Hautreaktionen zu informieren und Galantamin abzusetzen, sobald erste Hautrötungen auftreten.

Gewichtskontrolle

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

Umstände die Vorsicht erfordern

Wie mit anderen Cholinomimetika, soll Galantamin bei den folgenden Erkrankungen bzw. Umständen mit Vorsicht angewandt werden:

Herzerkrankungen

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

In einer gepoolten Analyse Plazebo-kontrollierter 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, soll dies berücksichtigt werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Cholinomimetika sollen Patienten mit anamnestisch bekanntem schweren 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 Kalziumkanal-Blocker und Amiodaron. Mit Vorsicht sollen Arzneimittel, die Torsades de pointes auslösen können, gegeben werden. In diesen Fällen soll 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 Potenzial 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 easypharm 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 Cytochrom-P450-2D6-Inhibitor), und um 30% bzw. 12% bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol bzw. Erythromycin (Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren). Daher kann zu Beginn der Behandlung mit starken Cytochrom-P450-2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Paroxetin oder Fluoxetin) oder Cytochrom-P450-3A4-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 Retardkapseln 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

Ein Einfluss von Galantamin auf die Fertilität wurde bisher nicht untersucht.

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

Galantamin hat 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 folgende Tabelle reflektiert die Daten zu Galantamin aus acht Placebo-kontrollierten, dobbel- blinden klinischen Studien (N=6502), fünf offenen Studien (N=1454) und von spontanen Meldungen nach Vermarktungsbeginn. 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 Antiemetikums und Gewährleistung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr können in diesen Fällen hilfreich sein.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)
häufig (≥1/100 bis <1/10)
gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
sehr selten (<1/10.000)

Systemorganklassen	***Nebenwirkungen Häufigkeit***				
	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Dehydration		
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzination; Depression	visuelle Halluzination; akustische Halluzination		
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope; Schwindel; Tremor; Kopfschmerz; Somnolenz; Lethargie	Parästhesie; Dysgeusie; Hypersomnie; Krämpfe*		
Augenerkrankungen			Verschwommen sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Herzerkrankungen		Bradykardie	supraventrikuläre Extrasystolen; AV-Block I. Grades; Sinusbradykardie; Palpitationen		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie; Hitzewallungen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen; Übelkeit	Abdominalschmerz; Oberbauchschmerz; Diarrhö; Dyspepsie; Magen-	Würgereiz		

		beschwerden; Abdominalbe-schwerden			
Leber- und Gallener-krankungen				Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unter- haut-zellgewebes			Vermehrtes Schwitzen	Stevens-Johnson Syndrom und generalisierte exanthemati-sche Pustu-lose; mul-tiformes Erythem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrampf	Muskelschwäche		
Allgemeine Erkran-kungen und Be-schwerden am Verab-reichungsort		Müdigkeit; As-thenie; Malaise			
Untersuchungen		Gewichtsab-nahme	erhöhte Leberenzyme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe be-dingte Komplika- tionen		Sturz, Platz-wunde			

* Klasseneffekt von antidementive wirkenden Acetylcholinesterasehemmern mit Anfällen/Krämpfen (siehe 4.4. Erkrankungen des Nervensystems)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

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 Torsades de pointes, QT-Verlängerung, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und kurzen Bewusstseinsverlust in Verbindung mit unbeabsichtigten Überdosierungen mit 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 vollständiger 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 Lösung zum Einnehmen 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 Sympto-

me verschwanden innerhalb von 24 Stunden.

Behandlung

Wie bei allen Überdosierungen sollen allgemein unterstützende Maßnahmen zur Anwendung kommen. In schweren Fällen können Anticholinergika wie Atropin als allgemeines Antidot für Cholinomimetika eingesetzt werden. Empfohlen wird eine Initialdosis von 0,5 bis 1,0 mg Atropin i.v. mit nachfolgender Dosierung entsprechend dem klinischen Verlauf. Da sich die Therapiemaßnahmen bei Überdosierungen ständig weiterentwickeln, soll im Fall einer Überdosierung die Vergiftungszentrale zurate 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 nicotinergen 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 Plazebo-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) und CIBIC-plus (eine globale Bewertung durch einen unabhängigen Arzt, basierend auf einem klinischen Interview mit dem Patienten und der Betreuungsperson).

Zusammengesetzte Responder-Analyse, basierend auf einer Verbesserung im ADAS-cog/11 um 4 Punkte oder mehr gegenüber dem Ausgangswert und CIBIC-Plus unverändert oder verbessert (1-4) sowie DAD/ADL-Wert unverändert oder verbessert (siehe unten stehende Tabelle).

Verbesserung im ADAS-Cog/11 um 4 Punkte oder mehr gegenüber dem Grundwert und CIBIC-plus unverändert oder verbessert								
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 Plazebo***		***n***	***n (%) der Responder***	***Vergleich mit Plazebo***	
			Unterschied (95% Konfidenzintervall)	***p-Wert†***			***Unterschied (95% Konfidenzintervall)***	***p-Wert†***
Classical ITT#								
Plazebo	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
Traditional LOCF*								
Plazebo	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 Plazebo.
* LOCF: (Last Observation Carried Forward): Auswertung nach dem letzten Beobachtungswert

Die Wirksamkeit von Galantamin Retardkapseln wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie, GAL-INT-10, unter Anwendung einer 4-wöchigen Dosiseskalation, 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 Wirksamkeitsparametern und der ADCS-ADL und NPI als sekundäre Endpunkte evaluiert. Galantamin Retardkapseln zeigten statistisch signi-

fikant Verbesserungen im ADAS-cog/11 gegenüber Plazebo, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede im CIBIC-plus gegenüber Plazebo. Die Ergebnisse im ADCS-ADL waren in Woche 26 statistisch signifikant besser verglichen mit Plazebo.
Zusammengesetzte Responder-Analyse, in Woche 26, basierend auf einer Verbesserung im ADAS-cog/11 um mindestens 4 Punkte oder mehr gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt ADL unverändert + verbessert (≥ 0) und keine Verschlechterung im CIBIC-Plus (1-4) (siehe unten stehende Tabelle).

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

† Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung
* Retardkapseln

Vaskuläre Demenz oder Morbus Alzheimer mit cerebrovaskülarer Erkrankung
Die Ergebnisse einer 26-wöchigen doppelblinden, Plazebo-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, Erkrankungen des Nervensystems) 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 Plazebo-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 (pKa 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 hoch, 88,5±5,4%. Galantamin Retardkapseln 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 Retardkapseln. Die C_{max} erhöhte sich um 12% und die T_{max} um 30 Minuten, wenn die Retardkapseln, 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 gering (18%).

Biotransformation
Bis zu 75% des verabreichten Galantamins werden in metabolisierter Form ausgeschieden In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Cytochrom P450-2D6 an der Metabolisierung zu O-Desmethyl-Galantamin und Cytochrom P450-3A4 an der Metabolisierung zu Galantamin-N-Oxid beteiligt ist. Zwischen schwachen und starken Cytochrom-P450-2D6-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.

Ausscheidung
Galantamin-Plasmaspiegel nehmen bi-exponentiell ab, die terminale Halbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden circa 8 – 10 Stunden. Bei der Zielgruppe beträgt die typische Clearance nach oraler Anwendung etwa 200 ml/min. Aus der Populationsanalyse der Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung lässt sich eine interindividuelle Variabilität von 30% ableiten. 7 Tage nach Anwendung einer oralen Einmaldosis von 4 mg ^{3}H-Galantamin wurden 90 – 97% der Radioaktivität im Urin und 2,2 – 6,3% in den Fäzes nachgewiesen. Nach i.v. Infusion und oraler Verabreichung wurden innerhalb von 24 Stunden 18 – 22% als unverändertes Galantamin mit dem Urin ausgeschieden. Die renale Clearance betrug 68,4 ± 22,0 ml/min, dies entspricht 20

– 25% der totalen Plasmaclearance.

Linearität / nicht Linearität

Die Galantamin-Pharmakokinetik von Galantamin Retardkapseln 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 Morbus Alzheimer

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 Cytochrom P450-2D6-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.

Spezielle Gruppen

Nierenfunktionsstörungen

Wie in einer Studie an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen beobachtet wurde, sinkt die Ausscheidung von Galantamin mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Verglichen mit Alzheimer-Patienten sind die Spitzen- und Talplasmaspiegel von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 9 ml/min nicht erhöht. Deshalb ist eine Zunahme von Nebenwirkungen nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Galantamin bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child- Pugh-Skala 5 bis 6) war vergleichbar mit der gesunder Probanden.

Bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Skala 7 bis 9) waren die AUC und Halbwertszeit von Galantamin um etwa 30 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetisches / Pharmakodynamisches Verhältnis

Es wurde keine offensichtliche Korrelation zwischen durchschnittlichen Plasmakonzentrationen und Wirksamkeitsparametern (d. h. Veränderung im 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, Gentoxizität und zum kanzerogenem Potential deuten die präklinischen Daten auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose,
Hypromellose,
Ethylcellulose,
Magnesiumstearat.

Kapselhülle

Gelatine,
Titandioxid (E171),

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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-Blisterpackung mit 7, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 250, 500 Retardkapseln oder weiße, opaque Polyethylenfläschchen hoher Dichte mit Schraubdeckel mit 100 Retardkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Easypharm GmbH & Co KG
Perlhofgasse 2/2
A-2372 Gießhübl
Österreich
8. Zulassungsnummer
1–31660
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
23. Oktober 2012 / 30. Juni 2015
10. Stand der Information
Jänner 2016
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.