ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reminyl 8 mg Retardkapseln
Reminyl 16 mg Retardkapseln
Reminyl 24 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 8 mg Kapsel enthält 8 mg Galantamin (als Hydrobromid).
Jede 16 mg Kapsel enthält 16 mg Galantamin (als Hydrobromid).
Jede 24 mg Kapsel enthält 24 mg Galantamin(als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

8 mg Kapsel: Saccharose 59 mg
16 mg Kapsel: Saccharose 117 mg
24 mg Kapsel: Saccharose 176 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

8 mg Kapsel: weiße, opake Hartgelatine-Kapseln, Größe 4, mit der Markierung "G8", die weiße bis cremefarbene Pellets enthalten.

16 mg Kapsel: rosafarbene, opake Hartgelatine-Kapseln, Größe 2, mit der Markierung "G16", die weiße bis cremefarbene Pellets enthalten.

24 mg Kapsel: karamelfarbene, opake Hartgelatine-Kapseln, Größe 1, mit der Markierung "G24", die weiße bis cremefarbene Pellets enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art 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 für 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 vier Wochen beibehalten werden.

Eine Titrierung bis zur Erhaltungsdosis von 24 mg/Tag sollte individuell nach sorgfältiger Beurteilung der Behandlung im Hinblick auf den therapeutischen Nutzen und die Verträglichkeit in Betracht gezogen werden.

Bei einzelnen Patienten, die kein verbessertes Ansprechen zeigen oder eine Dosis von 24 mg/Tag nicht vertragen, sollte eine Dosisreduktion auf 16 mg/Tag erwogen werden.

Behandlungsende

Bei plötzlichem Absetzen der Therapie (z.B. zur Operationsvorbereitung) tritt kein Rebound-Effekt auf.

Umstellung auf Reminyl Retardkapseln von Reminyl Tabletten oder Reminyl Lösung zum Einnehmen

Es wird empfohlen, dass dieselbe Tagesdosis von Galantamin an den Patienten verabreicht wird. Patienten, die auf ein einmal tägliches Anwendungsschema wechseln, sollen ihre letzte Dosis Reminyl Tabletten oder Reminyl Lösung zum Einnehmen am Abend einnehmen und mit Reminyl Retardkapseln, einmal täglich, am folgenden Morgen beginnen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung können die Galantamin-Plasmakonzentrationen erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 9 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Galantamin ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance kleiner als 9 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

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

Bei mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh score 7-9) wird, basierend auf dem pharmakokinetischen Modell, empfohlen, dass die Behandlung mit jeweils einer 8 mg Kapsel jeden zweiten Tag, vorzugsweise morgens eingenommen, begonnen und für 1 Wochen aufrechterhalten werden soll. Danach soll die Behandlung mit einer 8 mg Kapsel einmal täglich für 4 Wochen fortgesetzt werden. In dieser Patientengruppe soll die Tagesdosis 16 mg nicht überschreiten.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score größer als 9) ist die Anwendung von Galantamin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Begleitmedikation

Bei Patienten, die potente CYP2D6 oder CYP3A4-Inhibitoren erhalten, 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

Reminyl Retardkapseln sollen einmal täglich in der Früh, vorzugsweise mit einer Mahlzeit, eingenommen werden. Die Kapseln sollen im Ganzen, gemeinsam mit etwas Flüssigkeit, geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut oder zerdrückt werden.

Während der Behandlung muss 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 über die Anwendung von Galantamin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score größer als 9) und bei Patienten mit einer

Kreatinin-Clearance kleiner als 9 ml/min vorliegen, ist Galantamin bei diesen Personen kontraindiziert. Bei Patienten, bei denen sowohl signifikante Nieren- als auch Leberfunktionsstörungen vorliegen, ist Galantamin kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Formen der Demenz

Reminyl ist für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ indiziert. Der Nutzen von Galantamin bei Patienten mit anderen Formen der Demenz oder anderen Formen der Gedächtnisstörung ist bisher nicht gezeigt worden.
In 2 klinischen Studien mit einer Dauer von 2 Jahren bei Personen mit sogenannter leichter kognitiver Beeinträchtigung ("mild cognitive impairment", leichtere Formen der Gedächtnisstörung, die nicht die Kriterien der Alzheimer-Demenz erfüllen) zeigte sich unter Therapie mit Galantamin keinerlei Nutzen, weder hinsichtlich Verlangsamung des kognitiven Abbaus noch Verminderung der Konversion zur 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 einer randomisierten, placebokontrollierten Langzeitstudie mit 2045 Patienten mit leichter bis mäßiger 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 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 einer Demenz vom Alzheimer Typ soll von einem erfahrenen Arzt entsprechend den aktuellen Richtlinien erfolgen. Die Behandlung mit Galantamin soll durch einen Arzt überwacht und nur dann begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, welche die regelmäßige Medikamenteneinnahme des Patienten überwacht.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Bei Patienten, die Reminyl 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 Reminyl sollte bei Erstauftreten eines Hautausschlags beendet werden.

Gewichtskontrolle

Patienten mit Alzheimer-Demenz verlieren an Gewicht. Der Gewichtsverlust dieser Patienten wurde mit der Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern, darunter auch

Galantamin, in Zusammenhang gebracht. Das Gewicht der Patienten soll während der Behandlung überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Wie andere Cholinomimetika soll auch Galantamin bei folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden:

Herzerkrankungen

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungen können Cholinomimetika vagotone Effekte auf die Herzfrequenz haben einschließlich Bradykardie und aller Formen einer Blockade des atrioventrikulären Knotens (siehe Abschnitt 4.8). Die Möglichkeit solcher Reaktionen kann insbesondere für Patienten mit einem "Sick-Sinus-Syndrom" oder anderen supraventrikulären Störungen des Reizleitungssystems oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Herzfrequenz signifikant herabsetzen (z.B. Digoxin und Beta-Blocker) oder für Patienten mit nicht korrigierten Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkaliämie, Hypokaliämie) bedeutsam sein.

Daher sollte Galantamin bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. unmittelbar nach einem Myokardinfarkt, neu aufgetretenem Vorhofflimmern, AV-Block Grad II oder höher-gradig, instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, besonders der NYHA-Gruppe III-IV, mit Vorsicht angewendet werden.

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 Plazebo-kontrollierter 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. anamnestisch bekannten Ulkuserkrankungen oder Prädisposition für diese Erkrankung, einschließlich solcher Patienten, die gleichzeitig nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs) erhalten, sollen hinsichtlich entsprechender Symptome überwacht werden. Die Anwendung von Galantamin wird bei Patienten mit gastrointestinaler Obstruktion oder nach einer Operation des Gastrointestinaltraktes nicht empfohlen.

Erkrankungen des Nervensystems

Im Zusammenhang mit Galantamin wurden Krampfanfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Die Anfallsaktivität kann jedoch auch ein Symptom der Alzheimer

Krankheit sein. Ein Anstieg des cholinergen Tonus kann Symptome extrapyramidaler Störungen verschlechtern (siehe Abschnitt 4.8).

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, sollte dies berücksichtigt werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Cholinomimetika sollen bei Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Asthma, obstruktiven Atemwegserkrankungen oder akuten pulmonalen Infektionen (z.B. Pneumonie) nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Chirurgische und Medizinische Eingriffe

Als Cholinomimetikum verstärkt Galantamin wahrscheinlich, besonders bei Vorliegen eines Pseudocholinesterase-Defizits, eine Muskelrelaxation vom Succinylcholintyp während der Anästhesie.

Sonstige Bestandteile der Reminyl Retardkapseln

Reminyl retard Kapseln enthalten Saccharose. Patienten mit seltenen, erblich bedingten Störungen wie Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund seines Wirkmechanismus soll Galantamin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika (wie z.B. Ambenonium, Donepezil, Neostigmin, Pyridostigmin, Rivastigmin oder systemisch verabreichtes Pilocarpin) angewendet werden. Galantamin kann die Wirkung von Anticholinergika antagonisieren. Sollte die Behandlung mit Anticholinergika, wie z.B. Atropin, abrupt beendet werden, könnte die Wirkung von Galantamin verstärkt werden. Wie bei Cholinomimetika zu erwarten, sind pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Arzneimitteln möglich, die die Herzfrequenz signifikant herabsetzen, wie Digoxin, Beta-Blocker, bestimmte Kalziumkanal-Blocker und Amiodaron. Bei Arzneimitteln, die *Torsades de pointes* verursachen können, ist Vorsicht geboten. In diesen Fällen soll ein EKG in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin wahrscheinlich, besonders bei Vorliegen eines Pseudocholinesterase-Defizits, die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinylcholin-Typ während einer Anästhesie verstärken.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

An der Elimination von Galantamin sind mehrere metabolische Abbauwege und die renale Ausscheidung beteiligt. Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen ist gering. Trotzdem kann es in Einzelfällen zum Auftreten von signifikanten Wechselwirkungen mit klinischer Relevanz kommen.

Gleichzeitige Einnahme mit dem Essen verlangsamt die Resorptionsrate von Galantamin, beeinflusst jedoch nicht das Ausmaß der Resorption. Um cholinerge Nebenwirkungen zu minimieren, wird empfohlen, Reminyl zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Arzneimittel, die den Metabolismus von Galantamin beeinflussen

Herkömmliche Interaktionsstudien zeigten eine Erhöhung der Galantamin-Bioverfügbarkeit von etwa 40 % bei gleichzeitiger Verabreichung von Paroxetin (einem potenten CYP2D6-Inhibitor) und von 30 % und 12 % bei gleichzeitiger Behandlung mit Ketoconazol und Erythromycin (beide CYP3A4-Inhibitoren). Daher kann zu Beginn einer Behandlung bei Patienten mit potenten Inhibitoren von CYP2D6 (z.B. Chinidin, Paroxetin oder Fluoxetin) oder CYP3A4 (z.B. Ketoconazol, Ritonavir) eine erhöhte Inzidenz von cholinergen Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit und Erbrechen, auftreten. Unter diesen Umständen kann je nach Verträglichkeit eine Reduktion der Erhaltungsdosis von Galantamin erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Memantin, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptorantagonist, in einer Dosierung von 10 mg einmal täglich für 2 Tage, gefolgt von 10 mg zweimal täglich für 12 Tage, hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Galantamin (als Reminyl retard Kapseln 16 mg einmal täglich) im Steady-State.

Auswirkung von Galantamin auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Therapeutische Dosen von Galantamin 24 mg/Tag haben keinen Einfluss auf die Kinetik von Digoxin, obwohl pharmakodynamische Wechselwirkungen möglich sind (siehe auch Pharmakodynamische Wechselwirkungen).

Therapeutische Dosen von Galantamin 4 mg/Tag haben keinen Einfluss auf die Kinetik und die Prothrombinzeit von Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Galantamin liegen keine klinischen Daten für die Anwendung während einer Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Verschreibung von Galantamin an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galantamin in die Muttermilch übertritt. Studien an stillenden Frauen liegen nicht vor. Daher sollen Patientinnen während einer Behandlung mit Galantamin nicht stillen.

Fertilität

Die Auswirkung von Galantamin auf die Fertilität beim Menschen ist nicht untersucht worden

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

Galantamin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Symptome umfassen Schwindel und Somnolenz, hauptsächlich während der ersten Wochen nach Behandlungsbeginn.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle bildet die aus acht placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (N=6.502), fünf offenen klinischen Studien (N=1.454) und aus Spontanmeldungen nach Markteinführung mit Reminyl stammenden Daten ab. 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, Placebo-kontrollierten, klinischen Doppelblindstudie war das Sicherheitsprofil bei einer einmal täglichen Behandlung mit Reminyl retard in Häufigkeit und Art ähnlich dem der Filmtabletten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen	**Nebenwirkungen Häufigkeit**			
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keit	

Systemorganklassen	Nebenwirkungen Häufigkeit			
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
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* Extrapyramidale Störung	
Augenerkrankungen			Verschwommen-sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	
Herzerkrankungen		Bradykardie	supraventrikulär e Extrasystolen; AV-Block I. Grades; Sinus-bradykardie; Palpitationen	Kompletter atrioventriku lärer Block
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie; Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen; Übelkeit	Abdominal-schmerz; Abdominal-schmerz im Oberbauch; Diarrhö; Dyspepsie; Abdominal - beschwerden	Würgereiz	
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Vermehrtes Schwitzen	Steven-Johnson Syndrom: akute generalisiert e exanthematis che Pustulose; Erythema multiform
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrampf	Muskelschwäche	
Allgemeine Erkrankung en und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit; Asthenie; Malaise		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Anstieg der Leberenzyme	

Systemorganklassen	Nebenwirkungen Häufigkeit			
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz Lazeration		

*Es wurden klassenbezogene Wirkungen mit Antidementiva (Acetylcholinesterase- Hemmer), die Anfälle/Krampfanfälle umfassen, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43(0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Anzeichen und Symptome einer signifikanten Überdosierung mit Galantamin sind voraussichtlich ähnlich wie bei anderen Cholinomimetika. Diese Effekte betreffen im Allgemeinen das zentrale Nervensystem, das parasympathische Nervensystem und die neuromuskulären Synapsen. Neben Muskelschwäche oder Faszikulationen können sich einige oder alle Anzeichen einer cholinergen Krise entwickeln: Starke Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Krämpfe, Speichelfluss, Tränenfluss, Blasen- und Darmentleerung, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Kollaps und Krampfanfälle. Zunehmende Muskelschwäche, verbunden mit trachealer Hypersekretion und Bronchospasmen, kann zu einer lebensbedrohlichen Behinderung der Atemwege führen.

Es gab Postmarketing Berichte über *Torsade de pointes*, QT Verlängerung, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und kurzen Bewusstseinsverlust im Zusammenhang mit versehentlicher Überdosierung von Galantamin. In einem Fall, bei dem die Dosis bekannt war, wurden an einem Tag acht 4 mg Tabletten (32 mg in Summe) eingenommen.

Zwei zusätzliche Fälle einer unbeabsichtigten Einnahme von 32 mg (Übelkeit, Erbrechen und trockener Mund; Übelkeit, Erbrechen und retrosternale Schmerzen im Brustkorb) und einer Einnahme von 40 mg (Erbrechen) führten zu einem kurzen Krankenhausaufenthalt zur Beobachtung mit vollständiger Wiederherstellung. Ein

Patient, dem 24 mg/Tag verschrieben wurden und in dessen Anamnese Halluzinationen während der letzten 2 Jahre aufschienen, erhielt irrtümlicherweise 24 mg zweimal täglich über 34 Tage und entwickelte Halluzinationen, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machten. Ein anderer Patient, dem 16 mg/Tag orale Lösung verschrieben wurden, nahm versehentlich 160 mg (40 ml) ein; es traten Schweißsekretion, Erbrechen, Bradykardie und nach einer Stunde vorübergehende ausgeprägte Benommenheit (near-syncope) auf, die eine Behandlung im Krankenhaus notwendig machten. Die Symptome gingen innerhalb von 24 Stunden zurück.

Behandlung

Wie bei allen Fällen einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen angezeigt. Bei massiver Überdosierung können Anticholinergika wie Atropin als allgemeines Antidot gegen Cholinomimetika eingesetzt werden. Initial wird eine Dosis von 0,5 bis 1,0 mg intravenös. mit weiteren Dosen entsprechend dem klinischen Ansprechen empfohlen.

Da sich die Therapiemaßnahmen bei Überdosierung ständig weiterentwickeln, ist es ratsam, sich mit einer Vergiftungszentrale in Verbindung zu setzen, um Informationen über die neuesten Empfehlungen zur Behandlung bei Überdosierung zu erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva, ATC-Code: N06DA04

Wirkmechanismus

Galantamin, ein tertiäres Alkaloid, ist ein selektiver, kompetitiver und reversibler Acetylcholinesterase-Hemmer. Zusätzlich verstärkt Galantamin die intrinsische Aktivität von Acetylcholin an nikotinergen Rezeptoren, wahrscheinlich durch Bindung an eine allosterische Rezeptorstelle. Dadurch kann bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ eine gesteigerte Aktivität des cholinergen Systems, verbunden mit einer Verbesserung der kognitiven Funktion erzielt werden.

Klinische Studien

Reminyl wurde ursprünglich in Form einer Filmtablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung für eine zweimal tägliche Verabreichung entwickelt. In Placebo-kontrollierten Studien über eine Behandlungszeit von 5 bis 6 Monaten haben sich Dosierungen von 16, 24 und 32 mg/Tag als wirksam gezeigt. Von diesen Dosierungen weisen 16 und 24 mg/Tag das beste Nutzen/Risiko-Verhältnis auf und werden als empfohlene Erhaltungsdosis verwendet. Die Wirksamkeit von Galantamin wurde an Hand verschiedener Bewertungsmaßstäbe zur Evaluierung der drei Hauptsymptomkomplexe der Erkrankung sowie einer globalen Bewertungsskala gezeigt: ADAS-Cog/11 (leistungsbezogene Skala zur Messung kognitiver Fähigkeiten), DAD und ADCS-ADL "Inventory" (Bewertungen der grundlegenden als auch der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens), Neuropsychiatrisches

"Inventory" (Skala zur Bewertung von Verhaltensstörungen) und CIBIC-Plus (globale Bewertung durch einen unabhängigen Arzt, basierend auf einem klinischen Interview mit dem Patienten und der Betreuungsperson).

Kombinierte Analyse der Ansprechraten, basierend auf einer Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert und CIBIC-Plus unverändert + verbessert (1-4) sowie DAD/ADL-Wert unverändert + verbessert. Siehe nachfolgende Tabelle.

	Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert und CIBIC-plus unverändert + verbessert							
	Änderung im DAD ≥ 0 GAL-USA-1 und GAL-INT-1 (Monat 6)				*Änderung im ADCS/ADLInventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Monat 5)*			
Behandlung	*n*	*n (%) der Responder*	*Vergleich mit Placebo Diff (95%CI)*	*Vergleich mit Placebo p-Wert†*	*n*	*n (%) der Responder*	*Vergleich mit Placebo Diff (95%CI)*	*Vergleich mit Placebo p-Wert†*
Klassische ITT#								
Placebo	*422*	*21 (5,0)*	—	—	*273*	*18 (6,6)*	—	—
Gal 16 mg/Tag	—	—	—	—	*266*	*39 (14,7)*	*8,1 (3, 13)*	*0,003*
Gal 24 mg/Tag	*424*	*60 (14,2)*	*9,2 (5, 13)*	*<0,001*	*262*	*40 (15,3)*	*8,7 (3, 14)*	*0,002*
*Traditionelle LOCF**								
Placebo	*412*	*23 (5,6)*	—	—	*261*	*17 (6,5)*	—	—
Gal 16 mg/Tag	—	—	—	—	*253*	*36 (14,2)*	*7,7 (2, 13)*	*0,005*
Gal 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.*

Die Wirksamkeit von Reminyl retard Kapseln wurde in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie GAL-INT-10 geprüft, die eine 4 Wochen dauernde Dosiseskalationsphase enthielt und in der dann eine flexible Dosierung von 16 mg oder 24 mg/Tag über einen Zeitraum von 6 Monaten zur Anwendung kam. Reminyl Filmtabletten wurden als Positivkontrolle verwendet. Zur Bestimmung der Wirksamkeit wurden die ADAS-Cog/11- und die CIBIC-Plus-Werte als primäre Effektivitätskriterien und die ADCS-ADL- und NPI-Werte als sekundäre Endpunkte herangezogen. Reminyl retard Kapseln zeigten im Vergleich zu den Placebos eine statistisch signifikante Verbesserung der ADAS-Cog/11-Werte, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied der CIBIC-Plus-Werte. Die Ergebnisse der ADCS-ADL-Werte in Woche 26 waren statistisch signifikant besser im Vergleich zu Placebos.

Kombinierte Analyse der Ansprechraten, Woche 26, basierend auf einer Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem

Ausgangswert, Gesamt-ADL-Wert unverändert + verbessert (≥ 0) und keiner Verschlechterung des CIBIC-Plus-Wertes (1-4). Siehe nachfolgende Tabelle.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR*	Gal-PR**	p-Wert (Gal-PR vs. Placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Kombinierte Ansprechrate: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
* Galantamine immediate release (Filmtabletten) ** Galantamine prolonged release (retard Kapseln)				

Vaskuläre Demenz oder Alzheimer-Demenz mit zerebrovaskulärer Erkrankung

Die Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie über 26 Wochen, in der Patienten mit vaskulärer Demenz und Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ und gleichzeitiger zerebrovaskulärer Erkrankung ("Misch-Demenz") eingeschlossen waren, zeigen, dass die symptomatische Wirkung von Galantamin bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ und gleichzeitiger zerbrovaskulärer Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4) erhalten bleibt. In einer post-hoc Analyse einer Untergruppe von Patienten mit vaskulärer Demenz alleine konnte keine statistisch signifikante Wirkung beobachtet werden.

In einer zweiten Placebo-kontrollierten Studie über 26 Wochen bei Patienten mit möglicher vaskulärer Demenz konnte kein klinischer Nutzen einer Galantamin-Behandlung nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Galantamin ist eine basische Verbindung mit einer Dissoziationskonstanten (pKa) von 8,2. Die Substanz ist leicht lipophil und hat einen Verteilungskoeffizienten (logP) 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 teilweise über verschiedene Cytochrom-Isoenzyme, hauptsächlich über CYP2D6 und-CYP3A4, metabolisiert. Einige der Metaboliten haben sich *in-vitro* als wirksam erwiesen, sind *in-vivo* jedoch ohne Bedeutung.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Galantamin ist hoch (88,5 ± 5,4 %). Reminyl retard Kaseln sind hinsichtlich AUC_{24h} und C_{min} bioäquivalent zu den zweimal täglich verabreichten Filmtabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. C_{max} wird nach 4,4 Stunden erreicht und ist um 24 % niedriger als die der Filmtabletten. Nahrung hat keinen signifikanten Einfluss auf die AUC der retard Kapseln. Bei Verabreichung der Kapsel nach Nahrungsaufnahme war C_{max} um 12 % und T_{max} um ungefähr 30 Minuten erhöht.
Eine klinische Signifikanz dieser Veränderungen ist jedoch unwahrscheinlich.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt 175 Liter. Die Plasmaproteinbindung ist gering (18 %).

Biotransformation

Bis zu 75 % des verabreichten Galantamins wird über Verstoffwechselung eliminiert. *In-vitro* Studien zeigen, dass CYP2D6 an der Bildung von O-Desmethyl-Galantamin und CYP3A4 an der Bildung von Galantamin-N-Oxid beteiligt ist. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen schwacher und starker CYP2D6-Metabolisierung hinsichtlich der Gesamtausscheidung der Radioaktivität in Harn und Faeces. Bei schwacher und starker Metabolisierung lag Galantamin primär in unveränderter Form und als Glucuronid vor. Nach Einmaldosierung konnte keiner der aktiven Metaboliten von Galantamin (Nor-Galantamin, O-Desmethyl-Galantamin und O-Desmethyl-Nor-Galantamin) nach schwacher oder starker Metabolisierung in seiner unkonjugierten Form im Plasma nachgewiesen werden. Nach Mehrfachdosierung konnte Nor-Galantamin im Plasma nachgewiesen werden, der Anteil betrug jedoch nicht mehr als 10 % des Galantamin-Spiegels. *In-vitro* Studien weisen darauf hin, dass Galantamin ein sehr geringes Hemmpotential in Bezug auf die wichtigsten Formen des menschlichen Cytochrom P450-Enzymsystems aufweist.

Elimination

Die Galantamin-Plasmakonzentrationen nehmen bi-exponentiell ab, die terminale Halbwertszeit beträgt bei Probanden circa 8 - 10 Stunden. Bei der Zielpopulation beträgt die typische orale Clearance nach Einnahme der Filmtabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung etwa 200 ml/min; mittels einer Populationsanalyse lässt sich eine interindividuelle Variabilität von 30 % ableiten. Sieben Tage nach Verabreichung einer Einmaldosis von 4 mg ^{3}H-Galantamin wurden 90 - 97 % der Radioaktivität im Harn und 2,2 - 6,3 % in den Faeces nachgewiesen. Nach intravenöser Infusion und oraler Verabreichung wurden innerhalb von 24 Stunden 18 - 22 % der Dosis als unverändertes Galantamin mit dem Harn ausgeschieden. Die renale Clearance betrug 68,4 $\pm$ 22,0 ml/min, entsprechend 20 - 25 % der gesamten Plasmaclearance.

Dosis-Linearität

Die Pharmakokinetik von Galantamin in Reminyl Retardkapseln ist innerhalb des untersuchten Dosisbereiches von 8 mg bis 24 mg einmal täglich bei älteren und jüngeren Altersgruppen dosisproportional.

Merkmale bei Patienten mit Alzheimer Demenz

Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen von Galantamin bei Alzheimer-Patienten 30 - 40 % höher liegen als bei gesunden, jungen Personen, primär auf Grund des höheren Alters und der verminderten Nierenfunktion. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse lag die Clearance bei Frauen um 20 % niedriger als bei Männern. Die Galantamin-Clearance bei schwacher CYP2D6-Metabolisierung war etwa 25 % niedriger als bei Patienten mit starker Metabolisierung, eine Bimodalität der Population wurde jedoch nicht beobachtet. Daher wird das Ausmaß der Metabolisierung des individuellen Patienten nicht als klinisch relevant für die gesamte Population angesehen.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Nach Beobachtungen aus einer Studie an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sinkt die Elimination von Galantamin mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Verglichen mit Alzheimer-Patienten sind Spitzen- und Tiefstwerte der Plasmakonzentrationen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 9 ml/min nicht erhöht. Daher ist eine Zunahme der Nebenwirkungen nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Bei Patienten, die Synkopen erlitten, lagen die Plasmakonzentrationen im selben Bereich wie bei anderen Patienten mit gleicher Dosierung.
Es wurde eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Übelkeit und höheren Spitzen-Plasmakonzentrationen festgestellt. (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 lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Dosierungen, die unter dem Schwellenwert für die Toxizität bei Muttertieren liegen, eine leichte Verzögerung in der Entwicklung bei Ratten und Kaninchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets, retardiert

Diethylphthalat

Ethylcellulose
Hypromellose
Macrogol 400
Maisstärke
Saccharose.

Kapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)

Die 16 mg Kapsel enthält auch rotes Eisenoxid (E172).
Die 24 mg Kapsel enthält auch rotes Eisenoxid (E172) und gelbes Eisenoxid (E172).

Drucktinte

Schellak
Schwarzes Eisenoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

8 mg Kapseln: 7 oder 28 Retardkapseln (PVC-PE-PVDC/Aluminium-Blisterpackung);
300 Retardkapseln (HDPE Flasche).

16 mg Kapseln: 7, 28, 56 oder 84 Retardkapseln (PVC-PE-PVDC/Aluminium-Blisterpackung);
300 Retardkapseln (HDPE Flasche).

24 mg Kapseln: 7, 28, 56 oder 84 Retardkapseln (PVC-PE-PVDC/Aluminium-Blisterpackung);
300 Retardkapseln (HDPE Flasche).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Essential Pharma Limited
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. ZULASSUNGSNUMMERN

8 mg: Z.Nr. 1-25737
16 mg: Z.Nr. 1-25738
24 mg: Z.Nr. 1-25739

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.02.2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.03.2010

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

8 mg: 7 oder 28 Kapseln
16 mg: 28 Kapseln
24 mg: 28 Kapseln