

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galantamin Actavis 8 mg Retardkapseln
Galantamin Actavis 16 mg Retardkapseln
Galantamin Actavis 24 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert.

Galantamin Actavis 8 mg Retardkapseln:

Opak-weiße Hartgelatine kapsel Größe 2, die eine runde bikonvexe Tablette enthält.

Galantamin Actavis 16 mg Retardkapseln:

Opak-fleischfarbene Hartgelatine kapsel Größe 2, die zwei runde bikonvexe Tabletten enthält.

Galantamin Actavis 24 mg Retardkapseln:

Opak-orangefarbene Hartgelatine kapsel Größe 2, die drei runde bikonvexe Tabletten enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Galantamin Actavis 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 Alzheimer-Demenz sollte entsprechend den aktuellen klinischen Leitlinien gestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 8 mg täglich über 4 Wochen.

Erhaltungsdosis

Die Verträglichkeit und Dosierung von Galantamin sollten regelmäßig überprüft werden, möglichst innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn. Danach sollten der klinische Nutzen von Galantamin und die Verträglichkeit der Behandlung entsprechend den klinischen Leitlinien

regelmäßig überprüft werden. Die Erhaltungstherapie kann fortgesetzt werden, solange ein therapeutischer Nutzen besteht und die Behandlung mit Galantamin für den Patienten verträglich ist. Eine Beendigung der Therapie ist zu erwägen, wenn kein therapeutischer Effekt mehr erkennbar ist oder wenn der Patient die Behandlung nicht verträgt.

Die anfängliche Erhaltungsdosis beträgt 16 mg täglich. Diese Dosis sollte mindestens 4 Wochen beibehalten werden.

Eine Auftitrierung bis zur Erhaltungsdosis von 24 mg täglich sollte individuell nach sorgfältiger Beurteilung der Behandlung u. a. 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 täglich erwogen werden.

Absetzen der Therapie

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

Umstellung von der Lösung zum Einnehmen oder der Formulierung mit sofortiger Freisetzung auf Galantamin Actavis Retardkapseln

Es wird empfohlen, die gleiche Gesamttagesdosis von Galantamin zu verabreichen. Patienten, die auf eine einmal tägliche Einnahme umgestellt werden, sollten die letzte Dosis der Formulierung mit sofortiger Freisetzung oder der Lösung zum Einnehmen am Abend einnehmen und am Morgen des folgenden Tages mit der einmal täglichen Einnahme von Galantamin Actavis Retardkapseln beginnen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen können die Plasmakonzentrationen von Galantamin 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 < 9 ml/min ist die Anwendung von Galantamin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen können die Plasmakonzentrationen von Galantamin erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2).

Bei mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7-9) wird, basierend auf pharmakokinetischen Modellen, empfohlen die Behandlung mit jeweils einer 8-mg-Kapsel jeden zweiten Tag, vorzugsweise morgens eingenommen, zu beginnen und für 1 Woche aufrechtzuerhalten. Danach wird die Behandlung mit einer 8-mg-Kapsel einmal täglich für 4 Wochen fortgesetzt. In dieser Patientengruppe sollte die Tagesdosis 16 mg nicht überschreiten.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score > 9) ist die Anwendung von Galantamin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Begleitmedikation

Bei Patienten, die mit potenten CYP2D6- oder CYP3A4-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 Actavis Retardkapseln werden einmal täglich oral am Morgen, vorzugsweise mit einer Mahlzeit, eingenommen. Die Kapseln sind im Ganzen mit etwas Flüssigkeit zu schlucken. 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.

Weil keine Daten über die Anwendung von Galantamin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score > 9) und bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 9 ml/min vorliegen, ist Galantamin bei diesen Patientengruppen kontraindiziert. Bei Patienten, bei denen sowohl eine signifikante Nieren- als auch Leberfunktionsstörung vorliegt, ist Galantamin kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arten der Demenz

Galantamin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ. Ein Nutzen von Galantamin bei Patienten mit anderen Formen von Demenz oder anderen Gedächtnisstörungen wurde nicht gezeigt. In 2 klinischen Prüfungen mit einer Dauer von jeweils 2 Jahren bei Personen mit sogenannter leichter kognitiver Beeinträchtigung (leichtere Formen der Gedächtnisstörung, die nicht die Kriterien der Alzheimer-Demenz erfüllen) zeigte sich unter Therapie mit Galantamin keinerlei Nutzen, weder hinsichtlich der Verlangsamung des kognitiven Abbaus noch bezüglich der Verminderung der Konversionsrate in eine Demenzerkrankung. Die Mortalitätsrate in der Galantamin-Gruppe war 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 wurde auf verschiedene vaskuläre Ursachen zurückgeführt (Myokardinfarkt, Schlaganfall, plötzlicher Tod). Die Relevanz dieser Beobachtung für die Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Demenz ist nicht bekannt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Langzeitstudie an 2045 Patienten mit leichter bis mäßiger Alzheimer-Demenz wurde keine erhöhte Sterblichkeit in der Galantamin-Gruppe beobachtet. Die Sterblichkeit in der Placebo-Gruppe war 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 einer Demenz vom Alzheimer-Typ ist von einem erfahrenen Arzt entsprechend den aktuellen Leitlinien zu stellen. Eine Therapie mit Galantamin sollte unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden und nur eingeleitet werden, wenn eine Pflegeperson zur Verfügung steht, um die Arzneimittelaufnahme durch den Patienten regelmäßig zu überwachen.

Schwere Hautreaktionen

Bei Patienten unter Galantamin wurde über schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und akute generalisierte exanthematische Pustulosis) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, die Patienten über die Anzeichen von schweren Hautreaktionen zu informieren und Galantamin beim ersten Auftreten von Hautausschlag abzusetzen.

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 ist während der Behandlung zu überwachen.

Erkrankungen, die besonderer Beachtung bedürfen

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

Herzerkrankungen

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinomimetika eine vagotone Wirkung auf die Herzfrequenz ausüben einschließlich Bradykardie und aller Formen einer Blockade des

atrioventrikulären Knotens (siehe Abschnitt 4.8). Die Möglichkeit solcher Reaktionen kann besonders bei Patienten mit einem „Sick-Sinus-Syndrom“, anderen supraventrikulären Störungen des Reizleitungssystems oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz signifikant herabsetzen (z. B. Digoxin und Beta-Blocker), oder die unbehandelte Elektrolytstörungen haben (z. B. Hyperkaliämie, Hypokaliämie), relevant sein.

Daher ist bei der Verabreichung von Galantamin an Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen Vorsicht geboten, z. B. unmittelbar nach einem Myokardinfarkt, bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern, AV-Block Grad II oder höher, instabiler Angina pectoris oder dekompensierter Herzinsuffizienz, insbesondere NYHA-Gruppe III–IV.

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.

Eine gepoolte Analyse placebokontrollierter Studien, in denen Patienten mit Alzheimer-Demenz mit Galantamin behandelt wurden, ergab eine erhöhte Inzidenz bestimmter kardiovaskulärer Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung peptischer Ulcera, z. B. jene mit anamnestisch bekannten oder Prädisposition für Ulkuserkrankungen, einschließlich solche Patienten, die gleichzeitig nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) erhalten, sollen hinsichtlich entsprechender Symptome überwacht werden. Die Anwendung von Galantamin bei Patienten mit gastrointestinaler Obstruktion oder in der Erholungsphase nach einer Operation des Gastrointestinaltraktes wird nicht empfohlen.

Erkrankungen des Nervensystems

Unter Galantamin wurde über Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Anfallsaktivität jedoch auch eine klinische Erscheinung der Alzheimer-Krankheit sein. Ein Anstieg des cholinergen Tonus kann Symptome extrapyramidaler Störungen verschlechtern (siehe Abschnitt 4.8).

Eine gepoolte Analyse placebokontrollierter Studien, in denen Patienten mit Alzheimer-Demenz mit Galantamin behandelt wurden, ergab ein gelegentliches Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist bei Verabreichung von Galantamin an Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen zu berücksichtigen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Cholinomimetika sollten 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 der Harnwege

Die Anwendung von Galantamin bei Patienten mit Obstruktion der ableitenden Harnwege oder in der Erholungsphase nach einer Blasenoperation wird nicht empfohlen.

Chirurgische und medizinische Eingriffe:

Als Cholinomimetikum verstärkt Galantamin während der Narkose wahrscheinlich die Muskelrelaxation vom Succinylcholintyp, besonders bei Vorliegen eines Pseudocholinesterase-Mangels.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund seines Wirkmechanismus sollte Galantamin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika (wie z. B. Ambenonium, Donepezil, Neostigmin, Pyridostigmin, Rivastigmin oder systemisch verabreichtem Pilocarpin) angewendet werden. Galantamin kann der Wirkung von Anticholinergika entgegenwirken. Wenn die Behandlung mit Anticholinergika, wie z. B. Atropin, abrupt beendet wird, besteht das Risiko einer Verstärkung der Wirkung von Galantamin. Wie bei Cholinomimetika zu erwarten, sind pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Arzneimitteln möglich, die die Herzfrequenz signifikant herabsetzen, wie Digoxin, Beta-Blocker, bestimmte Calciumkanal-Blocker und Amiodaron. Vorsicht ist geboten bei Arzneimitteln, die Torsades de pointes verursachen können. In solchen Fällen ist die Durchführung eines EKG in Betracht zu ziehen.

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung verlangsamt die Resorptionsrate von Galantamin, beeinflusst jedoch nicht das Ausmaß der Resorption. Um cholinerge Nebenwirkungen zu minimieren, wird empfohlen, Galantamin zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Andere Arzneimittel, die den Metabolismus von Galantamin beeinflussen:

Formale Interaktionsstudien zeigten eine Erhöhung der Galantamin-Bioverfügbarkeit um etwa 40 % bei gleichzeitiger Verabreichung mit Paroxetin (einem potenten CYP2D6-Inhibitor) und um 30 % bzw. 12 % bei gleichzeitiger Behandlung mit Ketoconazol und Erythromycin (beide CYP3A4-Inhibitoren). Zu Beginn einer Behandlung mit potenten Inhibitoren von CYP2D6 (z. B. Chinidin, Paroxetin oder Fluoxetin) oder CYP3A4 (z. B. Ketoconazol, Ritonavir) kann es daher bei Patienten zu einer erhöhten Inzidenz von cholinergen Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit und Erbrechen, kommen. Je nach Verträglichkeit kann unter diesen Umständen eine Reduktion der Erhaltungsdosis von Galantamin erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Memantin, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorantagonist, hatte in einer Dosierung von 10 mg einmal täglich für 2 Tage und danach 10 mg zweimal täglich für 12 Tage keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Galantamin (als 16 mg-Galantamin-Retardkapseln einmal täglich) im Steady-State.

Auswirkung von Galantamin auf den Metabolismus anderer Arzneimittel:

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Galantamin liegen keine klinischen Daten hinsichtlich einer Exposition während einer Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Vorsicht ist geboten, wenn Galantamin Schwangeren verschrieben wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galantamin in die Muttermilch übertritt. Studien bei stillenden Frauen liegen nicht vor. Daher sollten Frauen, die Galantamin einnehmen, nicht stillen.

Fertilität

Die Auswirkung von Galantamin auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Galantamin kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen in geringem bis mäßigem Ausmaß beeinträchtigen. Als Symptome können u. a. Schwindelgefühl und Somnolenz auftreten, insbesondere in den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Liste spiegelt die Daten wider, die über Galantamin in acht placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (n = 6502), fünf offenen klinischen Studien (n = 1.454) und Spontanberichten nach der Markteinführung erhoben wurden. Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehören Übelkeit (21 %) und Erbrechen (11 %). Diese traten überwiegend in der Titrationsphase auf und hielten in den meisten Fällen weniger als eine Woche an. Bei den meisten Patienten trat jeweils nur eine Episode auf. Die Verschreibung eines Antiemetikums und Gewährleistung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr können in diesen Fällen hilfreich sein.

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Prüfung war das Sicherheitsprofil der einmal täglichen Behandlung mit Galantamin-Retardkapseln bezüglich Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen mit dem von Galantamin-Tabletten vergleichbar.

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: 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 ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Nebenwirkung Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit	Dehydrierung	
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen, Depressionen	visuelle Halluzinationen, akustische Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope, Schwindelgefühl, Tremor, Kopfschmerzen, Somnolenz, Lethargie	Parästhesien, Dysgeusie, Hypersomnie, Krampfanfälle*, Extrapyramidale Störung	
Augenerkrankungen			Verschwommensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	

Herzerkrankungen		Bradykardie	supraventrikuläre Extrasystolen, AV-Block 1. Grades, Sinusbradykardie, Palpitationen	Kompletter atrioventrikulärer Block
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie, Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	abdominelle Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, abdominale Beschwerden	Würgereiz	
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Vermehrtes Schwitzen	Stevens-Johnson-Syndrome, akute generalisierte exanthematische Pustulosis, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen	Muskelschwäche	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, Asthenie, Malaise		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	erhöhte Leberenzyme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze, Risswunde		

* Krampfanfälle wurden als Nebenwirkung der Klasse der Antidementiva (Cholinesterasehemmer) gemeldet (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 wahrscheinlich mit denen anderer Cholinomimetika vergleichbar. 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. Eine zunehmende Muskelschwäche, verbunden mit trachealer Hypersekretion und Bronchospasmen, kann zu einer lebensbedrohlichen Behinderung der Atemwege führen.

Im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung wurde über Torsade de pointes, QT-Verlängerung, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und kurzzeitigen Bewusstseinsverlust nach unbeabsichtigten Überdosierungen von Galantamin berichtet. In einem Fall mit bekannter Dosis wurden acht 4-mg-Tabletten (32 mg insgesamt) an einem Tag eingenommen.

Zwei weitere Fälle einer unbeabsichtigten Einnahme von 32 mg (Übelkeit, Erbrechen und trockener Mund bzw. Übelkeit, Erbrechen und retrosternale Schmerzen im Brustkorb) und einer Einnahme von 40 mg (Erbrechen) führten zu kurzen Krankenhausaufenthalten zur Beobachtung mit vollständiger Wiederherstellung. Bei einem Patienten, dem 24 mg/Tag verschrieben worden waren und in dessen Anamnese Halluzinationen während der letzten 2 Jahre auftraten, erhielt irrtümlicherweise 24 mg zweimal täglich über 34 Tage und entwickelte Halluzinationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten. Bei einem anderen Patienten, dem 16 mg/Tag Lösung zum Einnehmen verschrieben worden waren und der versehentlich 160 mg (40 ml) einnahm, traten Schwitzen, Erbrechen, Bradykardie und nach einer Stunde eine Beinahe-Ohnmacht auf, die eine Behandlung im Krankenhaus notwendig machte. Die Symptome gingen innerhalb von 24 Stunden zurück.

Behandlung

Wie in allen Fällen von Überdosierungen sollten allgemeine supportive Maßnahmen zur Anwendung kommen. In schweren Fällen können Anticholinergika wie Atropin als allgemeines Antidot gegen Cholinomimetika eingesetzt werden. Initial wird eine Dosis von 0,5–1,0 mg intravenös empfohlen; weitere Dosen sind entsprechend dem klinischen Ansprechen zu geben.

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 einer Überdosierung zu erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Psychoanaleptika, Antidementiva, Cholinesterasehemmer

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 nikotineren 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

Galantamin wurde ursprünglich in Form einer Filmtablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung für eine zweimal tägliche Verabreichung entwickelt. In placebokontrollierten Studien über eine Behandlungszeit von 5–6 Monaten haben sich Dosierungen von 16, 24 und 32 mg/Tag als wirksam gezeigt. Von diesen Dosierungen wiesen 16 und 24 mg/Tag das beste Nutzen/Risiko-Verhältnis auf und werden als Erhaltungsdosen empfohlen. Die Wirksamkeit von Galantamin wurde an Hand von verschiedenen Auswertungsverfahren für die 3 Hauptsymptomenkomplexe der Erkrankung sowie einer globalen Bewertungsskala gezeigt: ADAS-Cog/11 (leistungsbezogene Skala zur Messung kognitiver Fähigkeiten), DAD und ADCS-ADL-Inventory (Bewertungen der grundlegenden wie auch der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens), das neuropsychiatrische „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: 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 Tabelle unten.

Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte und CIBIC-Plus unverändert + verbessert								
Behandlung	Veränderung bei DAD \geq 0 GAL-USA-1 und GAL-INT-1 (Monat 6)				Veränderung beim ADCS/ADL-Inventory \geq 0 GAL-USA-10 (Monat 5)			
	n	n (%) Responder	Vergleich mit Placebo		n	n (%) Responder	Vergleich mit Placebo	
			Diff. (95 %-KI)	p-Wert [†]			Diff. (95 %-KI)	p-Wert [†]
<i>Klassisches ITT[#]</i>								
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
<i>Traditionelle LOCF*</i>								
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 [†] Unterschied zu Placebo im CMH-Test. * LOCF: Last Observation Carried Forward								

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (GAL-INT-10) zur Beurteilung der Wirksamkeit von Galantamin-Retardkapseln wurde eine 4 Wochen dauernde Dosisescalationsphase und ein flexibles Dosierungsschema zwischen 16 mg oder 24 mg/Tag über einen Zeitraum von 6 Monaten geprüft. Galantamin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (Gal-IR) wurden als Positivkontrolle verwendet. Die Wirksamkeit wurde anhand der Ergebnisse aus ADAS-Cog/11 und CIBIC-Plus als primäre Wirksamkeitskriterien und der Ergebnisse aus ADCS-ADL und NPI als sekundäre Endpunkte bewertet. Galantamin-Retardkapseln (GAL-PR) zeigten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der ADAS-Cog/11-Werte, jedoch keinen statistisch

signifikanten Unterschied der CIBIC-Plus-Werte. Die Ergebnisse der ADCS-ADL-Auswertung in Woche 26 waren statistisch signifikant besser im Vergleich zu Placebo.

Kombinierte Analyse der Ansprechraten in Woche 26, basierend auf einer Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt-ADL-Wert unverändert + verbessert (≥ 0) und keine 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)	
Kombiniertes Ansprechen: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
[†] Tabletten mit sofortiger Freisetzung * Retardkapseln				

Vaskuläre Demenz oder Demenz vom Alzheimer-Typ mit zerebrovaskulärer Erkrankung

Die Ergebnisse einer placebokontrollierten 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 zerebrovaskulärer Erkrankung erhalten bleibt (siehe Abschnitt 4.4, Erkrankungen des Nervensystems). In einer post-hoc-Analyse einer Untergruppe von Patienten mit vaskulärer Demenz alleine konnte keine statistisch signifikante Wirkung beobachtet werden.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Galantamin ist eine basische Verbindung mit einer Dissoziationskonstante (pK_a 8,2). Die Substanz ist leicht lipophil und hat einen Verteilungskoeffizienten ($\log P$) von 1,09 in n-Octanol/Puffer-Lösung (pH 12). Die Löslichkeit in Wasser (pH 6) beträgt 31 mg/ml. Galantamin besitzt 3 chirale Zentren. Die natürlich vorkommende Form ist das S, R, S-Enantiomer. Galantamin wird zum Teil über verschiedene Cytochrom-Isoenzyme, hauptsächlich CYP2D6 und CYP3A4, metabolisiert. Einige der Metaboliten, die beim Abbau von Galantamin gebildet werden, haben sich *in vitro* als wirksam erwiesen, sind *in vivo* jedoch ohne Bedeutung.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Galantamin ist hoch ($88,5 \pm 5,4$ %). Galantamin-Retardkapseln sind hinsichtlich AUC_{24h} und C_{min} bioäquivalent zu den zweimal täglich verabreichten Tabletten 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 Retardkapseln. C_{max} war bei Verabreichung der Kapsel nach Nahrungsaufnahme um 12 % und T_{max} um ungefähr 30 Minuten erhöht. Eine klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist jedoch unwahrscheinlich.

Verteilung

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

Biotransformation

Bis zu 75 % der verabreichten Galantamindosis wird über die Verstoffwechslung 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. Hinsichtlich der Gesamtausscheidung der Radioaktivität in Harn und Faeces zeigte sich kein Unterschied zwischen schwachen und starken CYP2D6-

Metabolisierern. Im Plasma von schwachen und starken Metabolisierern war der Großteil der Radioaktivität in der Probe auf unverändertes Galantamin und sein Glucuronid zurückzuführen. Nach Einmalgabe konnte keiner der aktiven Metaboliten von Galantamin (Nor-Galantamin, O-Desmethyl-Galantamin und O-Desmethyl-Nor-Galantamin) unkonjugiert im Plasma von schwachen und starken Metabolisierern nachgewiesen werden. Nach Mehrfachgabe 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 Isoenzyme des menschlichen Cytochrom P450-Systems aufweist.

Elimination

Die Galantamin-Plasmakonzentrationen nehmen bi-exponentiell ab, die terminale Halbwertszeit betrug bei gesunden Probanden etwa 8–10 Stunden. In einer Populationsanalyse betrug die typische orale Clearance nach Einnahme der Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bei der Zielpopulation etwa 200 ml/min mit einer interindividuellen Variabilität von 30 %. Sieben Tage nach Verabreichung einer Einmaldosis von 4 mg ³H-Galantamin wurden 90–97 % der Radioaktivität im Harn und 2,2–6,3 % in den Faeces nachgewiesen. Nach intravenöser Infusion und oraler Verabreichung wurden bei einer renalen Clearance von 68,4 ± 22,0 ml/min, entsprechend 20–25 % der gesamten Plasmaclearance, innerhalb von 24 Stunden 18–22 % der Dosis als unverändertes Galantamin mit dem Harn ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Galantamin-Retardkapseln ist innerhalb des untersuchten Dosisbereiches von 8 mg–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 schwachen CYP2D6-Metabolisierern 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 bei Anwendung in der Gesamtbevölkerung angesehen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Nach Beobachtungen aus einer Studie an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sinkt die Elimination von Galantamin mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Im Vergleich zu Alzheimer-Patienten sind Plasmaspitzen- und -talspiegel bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥9 ml/min nicht erhöht. Eine Zunahme der Nebenwirkungen ist daher 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 der Pharmakokinetik bei gesunden Freiwilligen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7–9) waren AUC und 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.

Zwischen dem Auftreten von Übelkeit und höheren Spitzen-Plasmakonzentrationen zeigte sich eine Korrelation (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

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Hypromellose

Ethylcellulose

Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid (E171)

16 mg zusätzlich:

Eisenoxid, rot (E172)

24 mg zusätzlich:

Indigocarmin (E132)

Erythrosin (E127)

Eisenoxid, rot (E172)

Eisenoxid, gelb (E172)

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-Aluminum-Blisterpackung

Packungsgrößen:

7, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 112, 250, 500 Retardkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Galantamin Actavis 8 mg Retardkapseln: 1-31619
Galantamin Actavis 16 mg Retardkapseln: 1-31620
Galantamin Actavis 24 mg Retardkapseln: 1-31621

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Oktober 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Jänner 2016

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.