

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Galantamin-Hormosan 8 mg:**

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

Galantamin-Hormosan 16 mg:

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

Galantamin-Hormosan 24 mg:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Galantamin-Hormosan 8 mg:

Opake, weiße Hartkapseln Größe 2, die eine runde bikonvexe Tablette enthalten.

Galantamin-Hormosan 16 mg:

Opake, fleischfarbene Hartkapseln Größe 2, die zwei runde bikonvexe Tabletten enthalten.

Galantamin-Hormosan 24 mg:

Opake, orangefarbene Hartkapseln Größe 2, die drei runde bikonvexe Tabletten enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

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

Anfangsdosis

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

Erhaltungsdosis

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

Wechsel von Galantamin Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung oder Lösung zum Einnehmen auf Galantamin Hartkapseln, retardiert.

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

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 Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Galantamin-Plasmaspiegel können bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erhöht sein. Bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen 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.

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).

Kinder und Jugendliche

Galantamin wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

Art der Anwendung

Galantamin-Hormosan Hartkapseln, retardiert sollen einmal täglich morgens, vor-

zugsweise 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da keine Daten zur Anwendung von Galantamin bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Skala > 9) und schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 9 ml/min) vorliegen, darf Galantamin-Hormosan 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

Galantamin-Hormosan 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 Placebo-Gruppe, 14/1026 (1,4 %) Patienten in der Galantamin-Gruppe und 3/1022 (0,3 %) Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Todesfälle hatten verschiedene Ursachen. Ungefähr die Hälfte der Todesfälle in der Galantamin-Gruppe schienen Folge verschiedener vaskulärer Ursachen zu sein (Myokardinfarkt, Schlaganfall, plötzlicher Tod). Die Relevanz dieser Beobachtung für die Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Demenz ist unbekannt. Zur Alzheimer-Demenz sind Placebo-kontrollierte Studien mit einer Dauer von 6 Monaten durchgeführt worden. In diesen Studien zeigte sich in den Galantamin-Gruppen keine erhöhte Mortalität.

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

Patienten mit Alzheimer-Erkrankung verlieren Gewicht. Die Behandlung mit Acetylcholinesteraseinhibitoren, darunter auch Galantamin, wurde mit einem Gewichtsverlust bei diesen Patienten in Zusammenhang ge-

bracht. Während der Behandlung sollte das Gewicht der Patienten kontrolliert werden.

Wie andere Cholinomimetika sollte 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 Placebo-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. durch Prädisposition oder anamnestisch bekannte Ulcuserkrankungen, einschließlich jener, welche gleichzeitig nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) erhalten, sollten 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
Obwohl angenommen wird, dass Cholinomimetika das Potential haben, Anfälle auszulösen, kann die Anfallsaktivität auch eine Manifestation der Alzheimer-Erkrankung sein. In seltenen Fällen kann ein Anstieg des cholinergen Tonus Parkinsonsymptome verschlechtern.

In einer gepoolten Analyse Placebo-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 Brust- und Mediastinums

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Die Einnahme von Galantamin wird bei Obstruktion der ableitenden Harnwege oder

während der Rekonvaleszenz nach einer Blasenoperation nicht empfohlen.

Chirurgische und medizinische Eingriffe
Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin während einer Narkose die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ 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 sollten Arzneimittel, die Torsades de pointes auslösen können, gegeben werden. In diesen Fällen sollte ein EKG in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin während einer Narkose die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ 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-Hormosan 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

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

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

Auswirkung von Galantamin auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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 Tabelle reflektiert Daten zu Galantamin, die sieben placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (n = 4457), fünf offenen klinischen Studien (n = 1454) sowie spontanen Berichten nach Markteinführung entnommen wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren Übelkeit (25 %) und Erbrechen (13 %). 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, Placebo-kontrollierten Studie waren Nebenwirkungen, die bei der einmal täglichen Behandlung mit Galantamin Hartkapseln, retardiert, auftraten, in Bezug auf Häufigkeit

und Art mit denen, die unter Einnahme der Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreigabe beobachtet wurden, vergleichbar.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$)

Siehe Tabelle unten

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Es hat Postmarketing-Berichte über 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 oralen Lösung verordnet worden waren, nahm versehentlich 160 mg (40 ml) ein und litt eine Stunde später unter Schwitzen, Erbrechen, Bradykardie und einer Präsynkope,

Systemorganklassen	Nebenwirkungen Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit; Anorexie	Dehydration		
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzination; Depression	visuelle Halluzination; akustische Halluzination		
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope; Schwindel; Tremor; Kopfschmerz; Somnolenz; Lethargie	Parästhesie; Dysgeusie; Hypersomnie; Krampfanfälle*		
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; Magenbeschwerden; Abdominalbeschwerden	Würgereiz		
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Vermehrtes Schwitzen			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrampf	Muskelschwäche		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit; Asthenie; Malaise			
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	erhöhte Leberenzyme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			

* Bei Einnahme von Antidementiva vom Typ Acetylcholinesterase-Hemmer wurde von Klasseneffekten einschließlich Konvulsionen/Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.4, Erkrankungen des Nervensystems).

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 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 Placebo		n	n (%) der Responder	Vergleich mit Placebo	
			Unterschied (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert†			Unterschied (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert†
Classical ITT#								
Placebo	422	21 (5.0)	–	–	273	18 (6.6)	–	–
Galantamin 16 mg/Tag	–	–	–	–	266	39 (14.7)	8.1 (3, 13)	0.003
Galantamin 24 mg/Tag	424	60 (14.2)	9.2 (5, 13)	< 0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3, 14)	0.002
Traditional LOCF*								
Placebo	412	23 (5.6)	–	–	261	17 (6.5)	–	–
Galantamin 16 mg/Tag	–	–	–	–	253	36 (14.2)	7.7 (2, 13)	0.005
Galantamin 24 mg/Tag	399	58 (14.5)	8.9 (5, 13)	< 0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4, 15)	0.001

[#] ITT: Intent To Treat

† CMH Test zur Bestimmung des Unterschiedes gegenüber Placebo.

* LOCF: (Last Observation Carried Forward): Auswertung nach dem letzten Beobachtungswert

was eine Behandlung im Krankenhaus erforderte. Diese Symptome verschwanden innerhalb von 24 Stunden.

Behandlung

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

Da sich die Strategien für die Behandlung einer Überdosierung laufend weiterentwickeln, sollte eine Vergiftungszentrale konsultiert werden, um die neusten Empfehlungen zum Vorgehen bei einer Überdosierung in Erfahrung zu bringen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Demenz-Präparate ATC-code: N06DA04

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 Placebo-kontrollierten klinischen Studien über einen Behandlungszeitraum von 5 bis 6 Monaten waren Dosierungen von 16,

24 und 32 mg Galantamin/Tag wirksam. Von diesen Dosierungen wurden 16 und 24 mg/Tag mit dem besten Nutzen-Risiko-Verhältnis ermittelt und sind die empfohlenen Erhaltungsdosen.

Die Wirksamkeit von Galantamin wurde anhand von Beurteilungskriterien nachgewiesen, welche die drei Hauptsymptomkomplexe der Erkrankung und eine globale Skala umfassen: ADAS-cog/11 (ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung kognitiver Fähigkeiten), DAD und ADCS-ADL-Inventar (Messungen der grundlegenden und darüber hinausgehenden Aktivitäten des täglichen Lebens), Neuropsychiatrisches Inventar (eine Skala zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten) und CIBIC-plus (eine globale Bewertung durch einen unabhängigen Arzt, basierend auf einem klinischen Interview mit dem Patienten und der Betreuungsperson).

Siehe Tabelle oben

Die Wirksamkeit von Galantamin Hartkapseln, retardiert wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, GAL-INT-10, unter Anwendung einer 4-wöchigen Dosisescalation, einer flexiblen Dosierung von 16 bis 24 mg/Tag für einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten untersucht. Galantamin Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wurden als positiver

Kontrollarm mitgeführt. Die Wirksamkeit wurde anhand des ADAS-cog/11 und CIBIC-plus als zusätzlichen primären Wirksamkeitsparametern und der ADCS-ADL und NPI als sekundäre Endpunkte evaluiert. Galantamin Hartkapseln, retardiert zeigten statistisch signifikante Verbesserungen im ADAS-cog/11 gegenüber Placebo, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede im CIBIC-plus gegenüber Placebo. Die Ergebnisse im ADCS-ADL waren in Woche 26 statistisch signifikant besser verglichen mit Placebo.

Siehe Tabelle unten

Die Ergebnisse einer 26-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, in der Patienten mit vaskulärer Demenz und Patienten, die an der Alzheimer-Erkrankung und einer begleitenden zerebrovaskulären Erkrankung (sogenannte gemischte Demenz) litten, eingeschlossen waren, zeigen, dass der symptomatische Effekt von Galantamin bei Patienten, die an der Alzheimer-Erkrankung und einer begleitenden zerebrovaskulären Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4, *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.

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 Tabelle).

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR†	Gal-PR*	p-Wert (Gal-PR* vs. Placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
zusammengesetzte Response: n (%)	20 (8.2)	43 (19.1)	38 (16.0)	0.008

† Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

* Hartkapseln, retardiert

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Galantamin ist eine basische Verbindung mit einer Ionisationskonstanten (pK_a 8,2). Die Substanz ist leicht lipophil und hat einen Verteilungskoeffizienten $\log P$ zwischen n -Octanol/Puffer-Lösung (pH 12) von 1,09. Die Löslichkeit in Wasser (pH 6) beträgt 31 mg/ml. Galantamin besitzt drei chirale Zentren; die natürlich vorkommende Form ist das S,R,S-Enantiomer.

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

Allgemeine Merkmale von Galantamin Resorption

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

Verteilung

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

Metabolisierung

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 Einzeldosis 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 Einzeldosis von 4 mg 3H -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 $68,4 \pm 22,0$ ml/min, dies entspricht 20–25 % der totalen Plasmaclearance.

Dosis-Linearität

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

Charakteristische Merkmale bei Patienten

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.

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).

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).

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 kanzerogenen 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 (Ph.Eur.)

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)

Galantamin-Hormosan 16 mg zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E 172)

Galantamin-Hormosan 24 mg zusätzlich:
Indigocarmin (E 132)
Erythrosin (E 127)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172)

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-Bliesterpackung

Packungsgrößen:

Galantamin-Hormosan 8 mg:
28 Hartkapseln, retardiert

Galantamin-Hormosan 16 und 24 mg:
28 und 84 Hartkapseln, retardiert

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Strasse 106
60389 Frankfurt
Tel. (0 69) 47 87 30
Fax (0 69) 47 87 316
www.hormosan.de
info@hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

89378.00.00
89379.00.00
89380.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt