

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Galantamin Mylan 8 mg Retardkapseln
Galantamin Mylan 16 mg Retardkapseln
Galantamin Mylan 24 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

Sonstiger Bestandteil: Allurarot (E 129)

Galantamin Mylan 8 mg: 0,0066 mg

Galantamin Mylan 16 mg: 0,0026 mg

Galantamin Mylan 24 mg: 0,0082 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Galantamin Mylan 8 mg Retardkapseln:
 Hartgelatinekap­sel Größe 2 mit weißem Kapselunterteil und rosafarbenem Kapseloberteil, mit Aufdruck „MYLAN“ und „GT8“ in schwarzer Tinte auf dem Kapselunterteil und dem Kapseloberteil.

Galantamin Mylan 16 mg Retardkapseln:
 Hartgelatinekap­sel Größe 2 mit weißem Kapselunterteil und hell rosafarbenem Kapseloberteil, mit Aufdruck „MYLAN“ und „GT16“ in schwarzer Tinte auf dem Kapselunterteil und dem Kapseloberteil.

Galantamin Mylan 24 mg Retardkapseln:
 Hartgelatinekap­sel Größe 1 mit weißem Kapselunterteil und rosafarbenem Kapseloberteil, mit Aufdruck „MYLAN“ und „GT24“ in schwarzer Tinte auf dem Kapselunterteil und dem Kapseloberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

Galantamin Mylan Retardkapseln sollen einmal täglich morgens, vorzugsweise mit dem Essen eingenommen werden. Die Kapseln sollten mit ausreichend Flüssigkeit als Ganzes geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden.

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

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 aufrechterhalten werden.

Eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 24 mg/Tag sollte individuell nach sorgfältiger Beurteilung der Behandlung im Hinblick auf den klinischen 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 Operationsvorbereitung) tritt kein Rebound-Effekt auf.

Wechsel von Galantamin Tabletten oder Galantamin Lösung zum Einnehmen auf Galantamin Mylan Retardkapseln

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

Kinder und Jugendliche:

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

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-Retardkapsel 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 in 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).

Begleitmedikation:

Bei Patienten, die mit starken CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, kann eine Reduzierung der Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

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

Da keine Daten zur Anwendung von Galantamin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Skala > 9) und schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 9 ml/min) vorliegen, ist Galantamin bei diesen Personen kontraindiziert. Bei Patienten, bei denen sowohl signifikante Nieren- als auch Leberfunktionsstörungen vorliegen, ist Galantamin ebenfalls kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Galantamin Mylan 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

Galantamin Mylan Retardkapseln



erfüllen) zeigte sich unter Therapie mit Galantamin keinerlei Nutzen, weder hinsichtlich der Verlangsamung des kognitiven Abbaus noch der Verminderung der klinischen Konversion zur 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.

Bei Alzheimer-Demenz sind Placebo-kontrollierte Studien mit einer Dauer von nur 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 ein Betreuer zur Verfügung steht, der die Arzneimittel-einnahme durch den Patienten regelmäßig überwacht.

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

Wie andere Cholinomimetika sollte Galantamin unter folgenden Bedingungen mit Vorsicht angewandt werden:

Herzkrankungen

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinomimetika vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz haben (z.B. Bradykardie). Die Möglichkeit solcher Reaktionen 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

kongestiver 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 Antiphlogistika (NSAR) erhalten, sollten auf Symptome überwacht werden. Bei gastrointestinaler Obstruktion oder während der Rekonvaleszenz nach einer Operation des Gastrointestinaltraktes wird die Einnahme von Galantamin nicht empfohlen.

Erkrankungen des Nervensystems

Es wird angenommen, dass Cholinomimetika das Potential haben, Krampfanfälle auszulösen. Die Anfallsaktivität kann jedoch auch eine Manifestation der Alzheimer-Erkrankung sein. In seltenen Fällen kann ein Anstieg des cholinergen Tonus Parkinsonsymptome verschlechtern.

In einer gepoolten Analyse 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 Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Chirurgische und medizinische Eingriffe

Als Cholinomimetikum kann Galantamin eine Muskelrelaxation vom Succinylcholintyp während einer Anästhesie verstärken, insbesondere in Fällen von Pseudocholinesterasemangel.

Galantamin Mylan enthält Allurarot (E 129, ein Azofarbstoff), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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.

Als Cholinomimetikum kann Galantamin eine Muskelrelaxation vom Succinylcholintyp während einer Anästhesie verstärken, insbesondere in Fällen von Pseudocholinesterasemangel.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Mehrere Abbauewege und eine renale Ausscheidung sind an der Elimination von Galantamin beteiligt. Die Wahrscheinlichkeit klinisch relevanter Wechselwirkungen ist gering. Das Vorkommen bedeutsamer Interaktionen kann dennoch in Einzelfällen klinisch relevant sein.

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

Andere Arzneimittel, die die Metabolisierung von Galantamin beeinflussen

Wechselwirkungsstudien zeigten eine Erhöhung der Galantamin-Bioverfügbarkeit um ca. 40 % bei gleichzeitiger Gabe von Paroxetin (einem potenten CYP2D6-Inhibitor), und um 30 % bzw. 12 % bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol bzw. Erythromycin (beides CYP3A4-Inhibitoren). Daher kann zu Beginn der Behandlung mit starken CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Chinidin, Paroxetin oder Fluoxetin) oder CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol oder Ritonavir), die Häufigkeit von cholinergen Nebenwirkungen, insbesondere von Übelkeit und Erbrechen, erhöht sein. Unter diesen Umständen kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit eine Reduktion der Galantamin-Erhaltungsdosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Memantin, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist, hatte bei einer Dosis von 10 mg einmal am Tag für 2 Tage, gefolgt von 10 mg zweimal am Tag für 12 Tage, im Steady-State keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Galantamin (als Galantamin 1 x täglich 16 mg).

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 Abschnitt 4.4 unter 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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Galantamin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Ab-

schnitt 5.3). Vorsicht ist geboten, wenn Galantamin schwangeren Frauen verschrieben wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galantamin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; Studien an stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Daher sollten 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. Die Verschreibung eines Antiemetikums und die Gewährleistung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr können in diesen Fällen hilfreich sein.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie war das Sicherheitsprofil bei einer einmal täglichen Behandlung mit Galantamin Retardkapseln in Häufigkeit und Art ähnlich dem der Galantamin Filmtabletten.

Einschätzungen zur Häufigkeit:

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 ($< 1/10.000$);

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit; Anorexie	Dehydratation	
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzination; Depression	visuelle Halluzination; akustische Halluzination	
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope; Schwindel; Tremor; Kopfschmerz; Somnolenz; Lethargie	Parästhesie; Dysgeusie; Hypersomnie, Krampfanfälle*	
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	
Herzkrankungen		Bradykardie	supraventrikuläre Extrasystolen; AV Block I. Grades; Sinusbradykardie; Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie; Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen; Übelkeit	Abdominalschmerz; Oberbauchschmerz; Diarrhö; Dyspepsie; Magenbeschwerden; Abdominalbeschwerden	Würgereiz	
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		vermehrtes Schwitzen		

Fortsetzung nächste Seite

Galantamin Mylan Retardkapseln



Tabelle: Nebenwirkungen (Fortsetzung)

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelschwäche	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit; Asthenie; Malaise		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	erhöhte Leberenzyme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz		

* Klassenspezifische Nebenwirkungen wurden berichtet im Zusammenhang mit anderen Antidementiva des Typs Acetylcholinesteraseinhibitoren einschließlich Krämpfe/Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4 unter Erkrankungen des Nervensystems).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Anzeichen und Symptome einer signifikanten Überdosierung mit Galantamin sind voraussichtlich ähnlich wie bei anderen Cholinomimetika. Diese Effekte betreffen im Allgemeinen das zentrale Nervensystem, das parasymphatische 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, Speichelfluss, Tränenfluss, Blasen- und Darmentleerung, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Kollaps und Krampfanfälle. Zunehmende Muskelschwäche in Verbindung mit trachealer Hypersekretion und Bronchospasmen können zu einer lebensbedrohlichen Behinderung der Atemwege führen.

Es hat Postmarketing-Berichte über Torsades de pointes, QT-Verlängerung, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und kurzen Bewusstseinsverlust in Verbindung mit unbeabsichtigten Überdosierungen von Galantamin gegeben. In einem Fall, in dem die Dosis bekannt war, wurden an einem Tag acht 4 mg Tabletten (insgesamt 32 mg) 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) 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 bekannt waren, erhielt irrtümlicherweise 24 mg zweimal täglich über 34 Tage und entwickelte Halluzinationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Ein anderer Patient, welchem 16 mg/Tag der Lösung zum Einnehmen verordnet worden waren, nahm versehentlich 160 mg (40 ml) ein und litt eine Stunde später unter Schwitzen, Erbrechen, Bradykardie und einer Präsynkope, was eine Behandlung im Krankenhaus erforderte. Seine Symptome verschwanden innerhalb von 24 Stunden.

Behandlung

Wie bei allen Überdosierungen sollten allgemein unterstützende Maßnahmen angewendet werden. In schweren Fällen können Anticholinergika wie Atropin als allgemeines Antidot für Cholinomimetika eingesetzt werden. Initial wird eine Dosis von 0,5 bis 1,0 mg i.v., mit weiteren Dosen entsprechend dem klinischen Ansprechen empfohlen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva;

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 Bindung an eine allosterische Rezeptorstelle. Demzufolge 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 Retardkapseln wurden ursprünglich in Form einer Filmtablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung für eine 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 zur Evaluierung der drei Hauptsymptomkomplexe der Erkrankung sowie einer globalen Skala gezeigt: ADAS-Cog/11 (ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung kognitiver Fähigkeiten), DAD und ADCS-ADL-Inventar (Messungen der grundlegenden und instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens), Neuropsychiatrisches Inventar (eine Skala zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten) und CIBIC-Plus (eine globale Bewertung durch einen unabhängigen Arzt, basierend auf einem klinischen Interview mit dem Patienten und der Betreuungsperson).

Zusammengesetzte Responder-Analyse, basierend auf einer Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert und CIBIC-Plus unverändert + verbessert (1-4)

sowie DAD/ADL-Wert unverändert + verbessert (siehe Tabelle 1).

Die Wirksamkeit von Galantamin Retardkapseln wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, 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 (Gal-IR) wurden als positiver Kontrollarm mitgeführt. Die Wirksamkeit wurde anhand des ADAS-Cog/11 und CIBIC-Plus als zusätzliche primäre Effektivitätskriterien und der ADCS-ADL und NPI als sekundäre Endpunkte evaluiert. Galantamin Retardkapseln (Gal-PR) zeigten statistisch signifikante Verbesserungen im ADAS-Cog/11 gegenüber Placebo, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied der CIBIC-Plus-Werte gegenüber Placebo. Die Ergebnisse der ADCS-ADL-Werte waren in Woche 26 statistisch signifikant besser im Vergleich zu Placebo.

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 2).

Die Ergebnisse einer 26-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, in der Patienten mit vaskulärer Demenz

Tabelle 2:

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				
* Hartkapsel, retardiert				

und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gleichzeitiger zerebrovaskulärer Erkrankung („gemischte Demenz“) eingeschlossen waren, zeigen, dass der symptomatische Effekt von Galantamin bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gleichzeitiger zerebrovaskulärer Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4, Erkrankungen des Nervensystems) erhalten bleibt. In einer post-hoc Subgruppenanalyse wurde kein statistisch signifikanter Effekt in der Subgruppe von Patienten mit ausschließlich vaskulärer Demenz beobachtet.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Galantamin ist eine basische Verbindung mit einer Ionisationskonstanten (pKa 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 Was-

ser (pH 6) beträgt 31 mg/ml. Galantamin besitzt drei chirale Zentren; die natürlich vorkommende Form ist die S, R, S-Form. Galantamin wird zu einem Teil über verschiedene Cytochrom-Isoenzyme, hauptsächlich CYP2D6 und CPY3A4, metabolisiert. Einige der Metaboliten, die sich beim Abbau von Galantamin gebildet haben, erwiesen sich *in vitro* als wirksam, sind *in vivo* jedoch ohne Bedeutung.

Allgemeine Merkmale von Galantamin

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Galantamin ist hoch, $88,5 \pm 5,4$ %. Galantamin Retardkapseln sind zu der zweimal täglichen Einnahme der Filmpillen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung in Bezug auf die AUC_{24h} und C_{min} bioäquivalent. Der C_{max} -Wert wird nach 4,4 Stunden erreicht und ist circa 24 % niedriger als der der Tabletten. Nahrung hat keinen signifikanten Einfluss auf die AUC der Retardkapseln. Die C_{max} erhöhte sich um etwa 12 % und die T_{max} um etwa 30 Minuten, wenn die Kapsel nach einer Mahlzeit gegeben

Tabelle 1:

Verbesserung im ADAS Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert und CIBIC plus unverändert oder verbessert

Behandlung	Änderung im DAD ≥ 0 GAL USA 1 und GAL INT 1 (Monat 6)				Änderung im ADCS/ADL Inventory ≥ 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 [†]
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): Auswertung nach dem letzten Beobachtungswert.								

Galantamin Mylan Retardkapseln



wurde. 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 wird über Metabolisierung eliminiert. *In vitro* Studien deuten darauf hin, dass CYP2D6 an der Bildung von O-Desmethyl-Galantamin und CYP3A4 an der Bildung von Galantamin-N-Oxid beteiligt ist. Bei der Ausscheidung der gesamten Radioaktivität in Urin und Fäzes zeigte sich zwischen schwachen und starken CYP2D6-Metabolisierern kein Unterschied. Im Plasma machten Galantamin und sein Glucuronid bei schwachen und starken Metabolisierern den größten Anteil der Radioaktivität der Probe aus. Nach Einmaldosis konnte keiner der aktiven Metaboliten von Galantamin (Norgalantamin, O-Desmethyl-Galantamin und O-Desmethyl-Norgalantamin) in seiner unkonjugierten Form im Plasma schwacher und starker Metabolisierer nachgewiesen werden. Nach Mehrfachdosierung konnte Nor-Galantamin im Plasma nachgewiesen werden, der Anteil betrug jedoch nicht mehr als 10 % des Galantamin-Spiegels. *In vitro* Studien deuten darauf hin, dass Galantamin ein sehr geringes inhibitorisches Potential hinsichtlich der wichtigsten Formen des menschlichen Cytochrom P450-Enzymsystems aufweist.

Elimination

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

Dosis-Linearität

Die Pharmakokinetik von Galantamin in Retardkapseln ist innerhalb des untersuchten Dosisbereichs von 8 mg bis

24 mg einmal täglich bei älteren Patienten und Patienten jüngerer Alters dosisproportional.

Charakteristische Merkmale bei Patienten

Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen von Galantamin bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu jungen Gesunden um 30 % bis 40 % erhöht sind, hauptsächlich infolge des höheren Alters und der eingeschränkten Nierenfunktion. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse liegt die Clearance bei Frauen um 20 % niedriger als bei Männern. Die Galantamin-Clearance bei schwachen CYP2D6-Metabolisierern ist um etwa 25 % niedriger als bei starken Metabolisierern, eine Bimodalität der Population wird jedoch nicht beobachtet. Daher wird der Metabolisierungsstatus des Patienten als nicht klinisch relevant in der Gesamtpopulation angesehen.

Die Pharmakokinetik von Galantamin bei Probanden mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 5 bis 6) war vergleichbar mit jener bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7 bis 9) waren die AUC und die 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).

Pharmakokinetische / Pharmakodynamische Zusammenhänge

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 eine Synkope auftrat, lagen die Plasmakonzentrationen im selben Bereich wie bei anderen Patienten mit gleicher Dosierung.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Poly(vinylacetat)-Dispersion 30 %
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Siliciumdioxid-Hydrat
Povidon K90
Hydriertes Pflanzenöl
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle - Kapselunterteil

Gelatine, Titandioxid (E 171)

Kapselhülle - Kapseloberteil

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Allurarot (E 129)

Drucktinte

Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kaltgeformte Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Galantamin Mylan 8 mg Retardkapseln:
28 Kapseln.

Galantamin Mylan 16 mg/- 24 mg Retardkapseln:
28 und 84 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt



Galantamin Mylan Retardkapseln

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

82089.00.00
82090.00.00
82091.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

12.03.2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig