

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Reminyl 4 mg Filmtabletten\*  
Reminyl 8 mg Filmtabletten  
Reminyl 12 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Filmtablette Reminyl 4 mg\* enthält  
4 mg Galantamin (als Hydrobromid).

1 Filmtablette Reminyl 8 mg enthält  
8 mg Galantamin (als Hydrobromid).

1 Filmtablette Reminyl 12 mg enthält  
12 mg Galantamin (als Hydrobromid).

Hilfsstoffe siehe unter 6.1

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

- Reminyl 4 mg Filmtabletten\*: weißliche, runde, bikonvexe Tabletten mit der Aufschrift „JANSSEN“ auf der einen und „G4“ auf der anderen Seite.
- Reminyl 8 mg Filmtabletten: pinkfarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit der Aufschrift „JANSSEN“ auf der einen und „G8“ auf der anderen Seite.
- Reminyl 12 mg Filmtabletten: orange-braune, runde, bikonvexe Tabletten mit der Aufschrift „JANSSEN“ auf der einen und „G12“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelgradiger Demenz vom Alzheimer Typ.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

*Erwachsene/Ältere Patienten*

*Häufigkeit der Einnahme:*

Galantamin soll zweimal täglich, vorzugsweise mit dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Während der Behandlung sollte eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sichergestellt sein (s. Abschnitt Nr. 4.8 „Nebenwirkungen“).

*Anfangsdosis:*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 8 mg Galantamin/Tag (zweimal täglich 4 mg) über einen Zeitraum von vier Wochen.

*Erhaltungsdosis:*

- Die anfängliche Erhaltungsdosis beträgt 16 mg Galantamin/Tag (zweimal täglich 8 mg). Diese Dosis sollte mindestens 4 Wochen aufrecht erhalten werden.
- Eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 24 mg Galantamin/Tag (zweimal täglich 12 mg) 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 Galantamin/Tag keine erhöhte Ansprechrate zeigen oder die diese Dosis nicht vertragen, sollte eine Dosisreduktion auf 16 mg Galantamin/Tag in Erwägung gezogen werden.
- Die Erhaltungstherapie kann so lange fortgesetzt werden, wie ein therapeutischer Nutzen für den Patienten besteht. Daher sollte der klinische Nutzen regelmäßig überprüft werden. Eine Be-

endigung der Therapie sollte erwogen werden, wenn kein therapeutischer Effekt mehr erkennbar ist.

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

*Kinder*

Galantamin wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen.

*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, dass die Behandlung mit einmal täglich 4 mg Galantamin, vorzugsweise morgens, begonnen und für mindestens eine Woche aufrecht erhalten werden sollte. Danach sollte die Behandlung mit zweimal täglich 4 mg Galantamin für mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden. Eine Dosis von zweimal täglich 8 mg Galantamin sollte bei dieser Patientengruppe nicht überschritten werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Skala > 9) darf Galantamin nicht angewendet werden (s. Abschnitt Nr. 4.3 „Gegenanzeigen“). Bei leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 9 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 9 ml/min) darf Galantamin nicht angewendet werden (s. Abschnitt Nr. 4.3 „Gegenanzeigen“).

*Patienten mit Begleitmedikation*

Bei Patienten, die mit starken Cytochrom-P450-2D6- oder -3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) behandelt werden, kann eine Reduzierung der Galantamin-Dosis erwogen werden (s. Abschnitt Nr. 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Reminyl darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Galantaminhydrobromid oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Da keine Daten zur Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Skala > 9) und schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 9 ml/min) vorliegen, darf Reminyl bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Bei Patienten, die gleichzeitig eine klinisch relevante Leber- und Nierenfunktionsstörung aufweisen, ist Galantamin ebenfalls kontraindiziert.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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 Medikamenteneinnahme des Patienten überwacht.

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

sammenhang gebracht. Während der Behandlung sollte das Gewicht der Patienten kontrolliert werden.

Die Anwendung von Galantamin bei Patienten mit anderen Formen von Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörungen wurde nicht untersucht.

Wie andere Cholinomimetika sollte Galantamin bei den folgenden Erkrankungen bzw. Umständen mit Vorsicht angewandt werden:

*Kardiovaskuläre Erkrankungen:*

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, von Bedeutung sein.

*Gastrointestinale Erkrankungen:*

Patienten mit erhöhtem Risiko zur Bildung peptischer Ulcera, z. B. durch Prädisposition oder anamnestisch bekannte Ulcuserkrankungen, sollten auf Symptome überwacht werden. Bei gastrointestinaler Obstruktion oder während der Rekonvaleszenz nach einer Operation des Gastrointestinaltraktes wird die Einnahme von Galantamin nicht empfohlen.

*Neurologische Störungen:*

Es wird angenommen, dass Cholinomimetika generalisierte Krampfanfälle auslösen können. Die Anfallsaktivität kann jedoch auch eine Manifestation der Alzheimer-Erkrankung sein. In klinischen Prüfungen war die Häufigkeit des Auftretens von Krampfanfällen bei der Einnahme von Galantamin verglichen mit Placebo nicht erhöht. In seltenen Fällen kann ein Anstieg des cholinergen Tonus Parkinsonsymptome verschlechtern.

*Atemwegserkrankungen:*

Cholinomimetika sollten Patienten mit anamnestisch bekanntem schweren Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen mit Vorsicht verschrieben werden.

*Urogenitaltrakt:*

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

*Anästhesie:*

Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin während einer Narkose die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinylcholin-Typ verstärken.

Der in Reminyl 12 mg Filmtabletten enthaltene Farbstoff Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten mit den seltenen angeborenen Formen von Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Reminyl nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

Aufgrund seines Wirkmechanismus soll Galantamin nicht gleichzeitig mit anderen Cholinomimetika verabreicht werden. Galantamin antagonisiert die Wirkung von Anticholinergika. Wie bei Cholinomimeti-

\* zzt. nur Reminyl 4 mg Filmtabletten im Sortiment der kohlpharma GmbH

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden.

Organklassensystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und Infestationen		Rhinitis			
Störungen des Blutes				Hypokaliämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit Verwirrtheit		Halluzinationen Agitation Aggression	
Störungen des Nervensystems		Schwindel Somnolenz		Synkope Konvulsionen	Tremor Verschlechterung der Parkinson-Krankheit
Kardiovaskuläre Störungen				Schwere Bradykardie	Hypotonie AV-Block
Störungen des Gastrointestinaltraktes	Erbrechen Übelkeit	Diarrhö Abdominelle Schmerzen Dyspepsie			Gastrointestinale Blutungen Dysphagie
Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde				Hautausschlag	Vermehrtes Schwitzen
Nierenerkrankungen und Störungen des Urogenitaltraktes		Harnwegsinfektionen			Dehydratation
Allgemeine Störungen am Verabreichungsort		Kopfschmerzen Erschöpfung			
Untersuchungen		Gewichtsabnahme			
Verletzungen und Vergiftungen		Sturz Verletzung			

ka zu erwarten, sind pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Arzneimitteln möglich, die die Herzfrequenz deutlich herabsetzen (wie z. B. Digoxin und Betablocker).  
Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin während einer Narkose die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinylcholin typ verstärken.

**Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Mehrere Abbauege und renale Ausscheidung sind an der Elimination von Galantamin beteiligt.

Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung verlangsamt die Resorptionsrate von Galantamin, das Ausmaß der Resorption wird aber nicht beeinflusst. Es wird empfohlen, Galantamin 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, Fluoxetin oder Fluvoxamin) oder Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, 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 (s. Abschnitt Nr. 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

**Auswirkung von Galantamin auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel:**

Therapeutische Dosen von Galantamin (zweimal täglich 12 mg) hatten keinen Einfluss auf die Kinetik von Digoxin und Warfarin (s. auch Pharmakodynamische Wechselwirkungen).

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Für Galantamin liegen keine klinischen Erfahrungen in der Schwangerschaft vor. In tiereperimentellen Studien haben sich Hinweise auf eine leichte Entwicklungsverzögerung von Föten und neugeborenen Tieren ergeben (s. Abschnitt Nr. 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Galantamin sollte in der Schwangerschaft nur unter besonderer Vorsicht verschrieben werden.

**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 das Bedienen von Maschinen**

Galantamin kann insbesondere während der ersten Wochen nach Beginn der Behandlung Schwindel und Somnolenz hervorrufen. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit  $\geq 5\%$  und doppelt so häufig wie unter Placebo), die in klinischen Studien beobachtet wurden, waren Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Dyspepsie, Appetitminderung, Erschöpfung, Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz und Gewichtsabnahme. Übelkeit, Erbrechen und Appetitminderung wurden häufiger bei weiblichen Patienten beobachtet.

Andere, in klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen (Häufigkeit  $\geq 5\%$  und  $\geq$  Placebo) waren Verwirrtheit, Stürze, Verletzungen, Schlaflosigkeit, Rhinitis und Harnwegsinfektionen.

Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen trat während der Titrationsphase auf. Übelkeit und Erbrechen, die häufigsten Nebenwirkungen, hielten in den meisten Fällen weniger als eine Woche an und die meisten Patienten hatten nur eine Episode. Hier können die Gabe eines Antiemetikums und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr hilfreich sein.

Siehe Tabelle

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt festgelegt: sehr häufig ( $> 1/10$ ), häufig ( $> 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $> 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $> 1/10.000, < 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Einige dieser Nebenwirkungen lassen sich möglicherweise den cholinomimetischen Eigenschaften von Galantamin zuordnen oder können in einigen Fällen Manifestationen oder Exazerbationen von bei der älteren Bevölkerung häufig vorliegenden Grunderkrankungen darstellen.

**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.

In einem Postmarketing-Bericht wurde in Verbindung mit einer unbeabsichtigten Einnahme von acht 4 mg Tabletten (32 mg insgesamt) an einem Tag über Bradykardie, QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie und Torsades de pointes, begleitet von einem kurzen Bewusstseinsverlust, berichtet.

**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 Therapiemaßnahmen bei Überdosierungen ständig weiterentwickeln, sollte im Fall einer Überdosierung ein Informationszentrum für Vergiftungsfälle zurate gezogen werden.

**Zusammengesetzte Responder-Analyse, basierend auf einer Verbesserung am ADAS-Cog/11 um 4 Punkte oder mehr gegenüber dem Grundwert und CIBIC-Plus unverändert oder verbessert (1 – 4) sowie DAD/ADL-Wert unverändert oder verbessert.**

Behandlung	Verbesserung am ADAS-Cog/11 um 4 Punkte oder mehr gegenüber dem Grundwert und CIBIC-plus unverändert oder verbessert							
	Änderung im DAD $\geq 0$ GAL-USA-1 und GAL-INT-1 (Monat 6)				Änderung im ADCS/ADL-Inventar $\geq 0$ 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*
<b>Classical ITT</b>								
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
<b>Trad. LOCF*</b>								
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

\* CMH: Test zur Bestimmung des Unterschiedes gegenüber Placebo.

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

**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*

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 beurteilt und werden daher als Erhaltungsdosen empfohlen.

Die Wirksamkeit von Galantamin wurde anhand von Beurteilungskriterien nachgewiesen, welche die drei Hauptsymptomkomplexe der Erkrankung und eine globale Skala umfassen: ADAS-Cog (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 2-spaltige Tabelle

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 (so genannte gemische Demenz) litten, eingeschlossen waren, zeigen, dass der symptomatische Effekt von Galantamin bei Patienten, die an der Alzheimer-Erkrankung

und einer begleitenden zerebrovaskulären Erkrankung leiden, erhalten bleibt. In einer post-hoc Subgruppenanalyse wurden keine statistisch signifikanten Effekte in der Gruppe der Patienten, die nur an Vaskulärer Demenz litten, beobachtet. In einer zweiten 26-wöchigen 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 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:*

Galantamin wird rasch resorbiert mit einem t<sub>max</sub> von etwa 1 Stunde nach Einnahme als Tabletten oder Lösung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Galantamin ist hoch (88,5 ± 5,4 %).

Die Einnahme mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption und verringert den C<sub>max</sub>-Wert um etwa 25 %, ohne das Ausmaß der Resorption (AUC) zu verändern.

*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 Einmaldosis konnte keiner der aktiven Metaboliten von Galantamin (Norgalantamin, O-Desmethyl-Galantamin und O-Desmethyl-Norgalantamin) in seiner unkonjugierten Form im Plasma schwacher und starker Metabolisierer nachgewiesen werden. Nach Mehrfachdosis konnte Norgalantamin im Plasma von Patienten nachgewiesen werden, der Anteil betrug jedoch nicht mehr als 10 % des Galantamin-Spiegels.

In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Galantamin ein sehr geringes inhibitorisches Potential auf die wichtigsten Isoenzyme des menschlichen Cytochrom-P450-Enzymsystems aufweist.

*Ausscheidung:*

Galantamin-Plasmaspiegel nehmen bi-exponentiell ab, die terminale Halbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden 7 – 8 Stunden. Bei der Zielgruppe beträgt die typische Clearance nach oraler Verabreichung etwa 200 ml/min. Aus der Populationsanalyse lässt sich eine interindividuelle Variabilität von 30 % ableiten.

7 Tage nach Verabreichung einer oralen Einmaldosis von 4 mg <sup>3</sup>H-Galantamin wurden 90 – 97 % der Radioaktivität im Urin und 2,2 – 6,3 % in den Fäzes nachgewiesen. Nach i.v. Infusion und oraler Verabreichung wurden innerhalb von 24 Stunden 18 – 22 % als unverändertes Galantamin mit dem Urin ausgeschieden. Die renale Clearance betrug 68,4 ± 22,0 ml/min, dies entspricht 20 – 25 % der totalen Plasmaclearance.

*Dosis-Linearität:*

Nach wiederholter oraler Gabe von zweimal täglich 12 bzw. 16 mg Galantamin schwankten die mittleren Tal- und Spitzen-Plasmaspiegel zwischen 29 – 97 ng/ml und 42 – 137 ng/ml. Im Dosisbereich von 4 – 16 mg zweimal täglich zeigt Galantamin eine lineare Pharmakokinetik.

Bei einer Dosis von 12 bzw. 16 mg zweimal täglich wurde zwischen dem 2. und 6. Anwendungsmonat keine Kumulation beobachtet.

*Pharmakokinetische Daten an Patienten:*

Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass Plasmakonzentrationen von Galantamin bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu jungen Gesunden um 30 – 40 % erhöht sind. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse liegt die Clearance bei Frauen um 20 % niedriger als bei Männern.

Alter und Rasse hatten keinen größeren Einfluss auf die Galantamin-Clearance. 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 – 6) war vergleichbar mit der gesunder Probanden.

Bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Skala 7 – 9) waren die AUC und Halbwertszeit von Galantamin um etwa 30 % erhöht (siehe Abschnitt Nr. 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Wie in einer Studie an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen beobachtet wurde, sinkt die Aus-

scheidung von Galantamin mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Verglichen mit Alzheimer-Patienten sind die Spitzen- und Talplasmaspiegel von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 9$  ml/min nicht erhöht. Deshalb ist eine Zunahme unerwünschter Ereignisse nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

*Pharmakokinetisches/Pharmakodynamisches Verhältnis*

Es wurde keine offensichtliche Korrelation zwischen durchschnittlichen Plasmakonzentrationen und Wirksamkeitsparametern (d. h. Veränderung im ADAS-Cog11 und CIBIC-plus in Monat 6) in großen Phase-III-Studien bei einer Dosierung von zweimal täglich 12 bzw. 16 mg beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass mit den untersuchten Dosen maximale Wirksamkeit erzielt werden kann.

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 Nr. 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Untersuchungen zeigten keine anderen speziellen Risiken für den Menschen als die, die aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Galantamin zu erwarten sind. Dieser Aussage liegen konventionelle Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität zugrunde.

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 Hilfsstoffe

*Tablettenkern:*

Hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose.

*Filmüberzug:*

Hypromellose, Propylenglycol, Talkum, Titandioxid (E 171),

zusätzlich:

Reminyl 4 mg Filmtabletten:  
Eisenoxidhydrat (E 172)

Reminyl 8 mg Filmtabletten:  
Eisen(III)oxid (E 172)

Reminyl 12 mg Filmtabletten:  
Eisen(III)oxid (E 172), Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PE-PVDC/Alu-Blister zu je 14 Tabletten

Packungsgrößen:

Reminyl 4 mg Filmtabletten\*:  
56 (N 2) Tabletten

### 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

57618.00.01  
57618.01.01  
57618.02.01

## 9. DATUM DER ZULASSUNG

26.11.2003

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2004

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/

### APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Für dieses Arzneimittel hat der pharmazeutische Unternehmer der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes vorzulegen.

\* zzt. nur Reminyl 4 mg Filmtabletten im Sortiment der kohlpharma GmbH