



Galantamin HEXAL® 8 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 16 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 24 mg Hartkapseln, retardiert

- 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**
 Galantamin HEXAL® 8 mg Hartkapseln, retardiert
 Galantamin HEXAL® 16 mg Hartkapseln, retardiert
 Galantamin HEXAL® 24 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Galantamin HEXAL 8 mg Hartkapseln, retardiert

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

Galantamin HEXAL 16 mg Hartkapseln, retardiert

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

Galantamin HEXAL 24 mg Hartkapseln, retardiert

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Galantamin HEXAL 8 mg Hartkapseln, retardiert

Weißer Hartkapseln mit dem Aufdruck „G8“ auf dem Kapseloberteil. Der Kapselinhalt besteht aus einer weißen ovalen Retardtablette. Die Kapsellänge beträgt 17,6-18,4 mm.

Galantamin HEXAL 16 mg Hartkapseln, retardiert

Rosafarbene Hartkapseln mit dem Aufdruck „G16“ auf dem Kapseloberteil. Der Kapselinhalt besteht aus zwei weißen ovalen Retardtabletten. Die Kapsellänge beträgt 19,0-19,8 mm.

Galantamin HEXAL 24 mg Hartkapseln, retardiert

Orange-rosa Hartkapseln mit dem Aufdruck „G24“ auf dem Kapseloberteil. Der Kapselinhalt besteht aus drei weißen ovalen Retardtabletten. Die Kapsellänge beträgt 23,8-24,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Vor Behandlungsbeginn

Die Diagnose einer wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer-Typ sollte entspre-

chend 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 der klinische Nutzen von Galantamin und die Verträglichkeit der Behandlung entsprechend den aktuellen 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 die Verträglichkeit in Betracht gezogen werden.

Bei einzelnen Patienten, die bei der 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.

Behandlungsabbruch

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

Wechsel von Galantamin Tabletten oder Galantamin Lösung zum Einnehmen auf Galantamin HEXAL 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 Galantamin Tabletten oder Galantamin Lösung zum Einnehmen abends einnehmen und am folgenden Morgen mit Galantamin HEXAL Hartkapseln, retardiert einmal täglich beginnen.

Nierenfunktionsstörungen

Die Galantamin-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörungen erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 9 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance von weniger als 9 ml/min) darf Galantamin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

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

Bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7-9) wird, basierend auf dem pharmakokinetischen Modell, empfohlen, die Dosierung eine Woche lang mit einer 8-mg-Hartkapsel, retardiert jeden zweiten Tag, vorzugsweise morgens, zu beginnen. Danach sollten die Patienten die Behandlung mit 8 mg täglich über 4 Wochen fortsetzen. Eine tägliche Dosis von 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 leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Begleitmedikation

Bei Patienten, die mit starken Cytochrom-(CYP)2D6- oder -3A4-Inhibitoren behandelt werden, sollte eine Reduzierung der Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Galantamin HEXAL Hartkapseln, retardiert sollen einmal täglich morgens, vorzugsweise mit dem Essen, eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten als Ganzes mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden. Die Hartkapseln dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Bei Patienten mit Schluckbeschwerden: Die Hartkapseln können entleert werden und die Retardtabletten gemeinsam mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden. Der Hartkapselinhalt (Retardtabletten) darf nicht zerkaut 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.



Galantamin HEXAL® 8 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 16 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 24 mg Hartkapseln, retardiert

Da keine Daten zur Anwendung von Galantamin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Skala größer als 9) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von weniger als 0,15 ml/s [9 ml/min]) vorliegen, ist Galantamin bei diesen Personen kontraindiziert. Bei Patienten, bei denen sowohl eine signifikante Nieren- als auch Leberfunktionsstörung vorliegt, ist Galantamin kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Demenztypen (neben der Alzheimer-Demenz)

Galantamin HEXAL 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 leichter kognitiver Beeinträchtigung (leichte Formen der Gedächtnisstörung, die nicht die Kriterien der Alzheimer-Demenz 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, 14/1.026 (1,4 %) Patienten in der Galantamin-Gruppe und 3/1.022 (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 Beobachtungen für die Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Demenz ist unbekannt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Langzeitstudie mit 2.045 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung wurde keine erhöhte Mortalität beobachtet. Die Mortalitätsrate war in der Placebo-Gruppe signifikant höher als in der Galantamin-Gruppe. Es gab 56/1.021 (5,5 %) Todesfälle bei Patienten unter Placebo und 33/1.024 (3,2 %) Todesfälle bei Patienten unter Galantamin (Hazard-Ratio und 95 %-Konfidenzintervall von 0,58 [0,37; 0,89]; (p=0,011).

Die Diagnose Alzheimer-Demenz sollte gemäß der 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 Arzneimittelleinnahme des Patienten überwacht.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Bei Patienten die Galantamin HEXAL erhielten, wurde über schwerwiegende Hautreaktionen (Stevens-Johnsons-Syndrom und akute generalisierte exanthemische Pustulose) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten über die Symptome schwerwiegender Hautreaktionen zu informieren. Die Therapie mit Galantamin HEXAL sollte bei Erstauftreten eines Hautausschlags beendet werden.

Überwachung des Gewichts

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.

Umstände, die Vorsicht erfordern

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). 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 dekompensierter Herzinsuffizienz, besonders NYHA-Gruppe III-IV, angewendet wird.

In einer gepoolten Analyse placebokontrollierter 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. Bei gastrointestinaler Obstruktion oder während der Rekonva-

leszenz nach einer Operation des Gastrointestinaltrakts wird die Einnahme von Galantamin nicht empfohlen.

Erkrankungen des Nervensystems

Unter Galantamin wurden Krampfanfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Die Anfallsaktivität kann jedoch auch eine Manifestation der Alzheimer-Erkrankung sein. In seltenen Fällen kann ein Anstieg des cholinergen Tonus Parkinson-Symptome verschlechtern.

In einer gepoolten Analyse placebokontrollierter 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

Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin während einer Narkose die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinyltyp 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 Amibenonium, 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 Calciumkanal-Blocker und Amiodaron. Mit Vorsicht sollten Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen können, gegeben werden. In diesen Fällen sollte ein EKG in Betracht gezogen werden.



Galantamin HEXAL® 8 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 16 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 24 mg Hartkapseln, retardiert

Aufgrund seiner cholinomimetischen Eigenschaften kann Galantamin während einer Narkose die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinyltyp verstärken, insbesondere in Fällen von Pseudocholines-terasemangel.

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 HEXAL 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), bei Patienten 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 täglich für 2 Tage, gefolgt von 10 mg zweimal täglich für 12 Tage, im Steady-State keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Galantamin (als Galantamin einmal täglich 16 mg Hartkapseln, retardiert).

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). 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 liegen nicht vor. Daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Galantamin nicht stillen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Galantamin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.

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 folgende Tabelle reflektiert Daten zu Galantamin, die acht placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (n=6.502), fünf offenen klinischen Studien (n=1.454) sowie spontanen Berichten nach Markteinführung entnommen wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren Übelkeit (21 %) und Erbrechen (11 %). Sie traten hauptsächlich während der Titrationsphase auf, hielten in den meisten Fällen weniger als eine Woche an, wobei bei den meisten Patienten nur eine Episode auftrat. Verschreibung eines Antiemetikums und Gewährleistung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr können in diesen Fällen hilfreich sein.

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

Einschätzungen zur Häufigkeit:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

siehe Tabelle 1

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 deutlichen Überdosierung von Galantamin entsprechen voraussichtlich denen anderer 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 Atemwegsbehinderung führen.

Es hat Postmarketing-Berichte über Torsade 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 Galantamin 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) hatten einen kurzen Krankenhausaufenthalt zur Beobachtung mit vollständiger Erholung zur Folge. 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,



Galantamin HEXAL® 8 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 16 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 24 mg Hartkapseln, retardiert

Tabelle 1

Systemorganklassen	Nebenwirkungen Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit	Dehydration	
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzination; Depression	visuelle Halluzination; akustische Halluzination	
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope; Schwindel; Tremor; Kopfschmerzen; Somnolenz; Lethargie	Paraesthesie; Dysgeusie; Hypersomnie; Krampfanfälle*	
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	
Herzkrankungen		Bradykardie	supraventrikuläre Extrasystolen; AV-Block I. Grades; Sinus-Bradykardie; Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie; Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen; Übelkeit	Abdominalschmerz; Oberbauchschmerz; Diarrhö; Dyspepsie; Abdominalbeschwerden	Würgereiz	
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hyperhidrose	Stevens-Johnson-Syndrom; akute generalisierte exanthematische Pustulose; Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelschwäche	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit; Asthenie; Unwohlsein		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	erhöhte Leberenzyme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz; Laceration		

* Die Klasseneffekte antidementiver Acetylcholinesterase-Inhibitoren umfassen Konvulsionen/Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4 Erkrankungen des Nervensystems).



Galantamin HEXAL® 8 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 16 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 24 mg Hartkapseln, retardiert

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. Diese 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 0,5-1,0 mg intravenös 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 Empfeh-

lungen zum Vorgehen bei einer Überdosierung in Erfahrung zu bringen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidementiva, Cholinesterasehemmer

ATC-Code: N06DA04

Wirkmechanismus

Galantamin, ein tertiäres Alkaloid, ist ein selektiver, kompetitiver und reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase. Galantamin verstärkt 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 Funktion erzielt werden.

Klinische Studien

Galantamin wurde ursprünglich in Form einer Filmtablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung für eine zweimal tägliche Einnahme entwickelt. In placebokontrollierten klinischen Studien über einen Behandlungszeitraum von 5-6 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 (Messung kognitiver Fähigkeiten), DAD und ADCS-ADL-Inventar (Beurteilung 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).

Ergebnisse der Placebo-Studien und die Anwendung von verschiedenen Galantamin Dosierungen: siehe Tabelle 2

Die Wirksamkeit von Galantamin Hartkapseln, retardiert wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, GAL-INT-10, unter Anwendung einer 4-wöchigen Dosisescalation und einer flexiblen Dosierung von 16-24 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 zusätzlichen primären Effektivitätskriterien und der ADCS-ADL und NPI als sekundäre Endpunkte evaluiert. Galantamin Hartkapseln, retardiert (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.

siehe Tabelle 3

Vaskuläre Demenz oder Alzheimer-Erkrankung mit zerebrovaskulärer Erkrankung
 Die Ergebnisse einer 26-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie, in der Patienten mit vaskulärer Demenz

Tabelle 2

Zusammengesetzte Responder-Analyse, basierend auf einer Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Basiswert und unverändertem + verbessertem CIBIC-Plus (1-4) sowie unverändertem + verbessertem DAD/ADL-Score

Behandlung	Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Basiswert und unveränderter + verbesserter CIBIC-plus							
	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 %-KI)			p-Wert ²	Unterschied (95 %-KI)			p-Wert ²	
<i>Klassische ITT¹</i>								
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
<i>Traditionelle LOCF³</i>								
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

¹ ITT (Intent To Treat)

² CMH (Test zur Bestimmung des Unterschiedes gegenüber Placebo)

³ LOCF (Last Observation Carried Forward): Auswertung nach dem letztem Beobachtungswert

Tabelle 3

Zusammengesetzte Responder-Analyse in Woche 26, basierend auf einer Verbesserung im ADAS-Cog/11 um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Basisswert, unverändertem + verbessertem Gesamt-ADL-Wert (0) und keine Verschlechterung des CIBIC-Plus-Wertes (1-4)

GAL-INT-10	Placebo (n=245)	Gal-IR ¹ (n=225)	Gal-PR ² (n=238)	p-Wert (Gal-PR ² vs. Placebo)
Zusammengesetzte Response: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

¹ Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

² Hartkapseln, retardiert



Galantamin HEXAL® 8 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 16 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 24 mg Hartkapseln, 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) 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 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 CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Einige der Metaboliten haben sich *in vitro* als wirksam erwiesen, sind *in vivo* jedoch ohne Bedeutung.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Galantamin ist mit 88,5±5,4 % hoch. Galantamin Hartkapseln, retardiert sind zu der zweimal täglichen Einnahme der Filmtabletten 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 ca. 24 % niedriger als der der Filmtabletten. Nahrung hat keinen signifikanten Einfluss auf die AUC der Hartkapseln, retardiert. Die C_{max} erhöhte sich um etwa 12 % und die t_{max} um etwa 30 Minuten, wenn die Kapsel nach einer Mahlzeit gegeben wurde. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese Veränderungen klinisch signifikant sind.

Verteilung

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

Biotransformation

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 (Nor-Galantamin, O-Desmethyl-Galantamin und O-Desmethyl-Nor-Galantamin) in seiner unkonjugierten Form im Plasma schwacher und starker Metabolisierer nachgewiesen werden. Nach Mehrfachdosierung konnte Nor-Galantamin im Plasma von Patienten 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 biexponentiell ab, die terminale Halbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden ca. 8-10 Stunden. Bei der Zielgruppe beträgt die typische Clearance nach oraler Verabreichung etwa 3,33 ml/s (200 ml/min); mittels einer Populationsanalyse mit Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung lässt sich eine interindividuelle Variabilität von 30 % ableiten. 7 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 intravenöser 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 1,14±0,37 ml/s (68,4±22,0 ml/min), dies entspricht 20-25 % der totalen Plasmaclearance.

Dosis-Linearität

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

Charakteristische Merkmale bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung

Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen von Galantamin bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu jungen Gesunden um 30-40 % 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.

Alter und Rasse hatten keinen großen Einfluss auf die Galantamin-Clearance. Die Galantamin-Clearance bei schwachen CYP2D6-Metabolisierern ist um etwa 25 % niedriger als bei starken Metabolisierern, aber große Unterschiede wurden nicht beobachtet. Daher wird der Metabolisierungsstatus des Patienten als nicht klinisch relevant in der Gesamtpopulation angesehen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Gemäß einer Studie an Patienten mit Nierenfunktionsstörung sinkt die Elimination von Galantamin mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Verglichen mit Alzheimer-Patienten, sind die Spitzen- und Tal-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 0,15 ml/s (9 ml/min) nicht erhöht. Eine Zunahme der Nebenwirkungen ist deshalb nicht zu erwarten und Dosisanpassungen sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Galantamin bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) war vergleichbar mit der gesunder Probanden. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7-9) waren die AUC und Halbwertszeit von Galantamin um etwa 30 % erhöht (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. Diese Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Dosierungen die höchste Wirksamkeit liefern.

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, Gentoxizität 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 Toxi-



Galantamin HEXAL® 8 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 16 mg Hartkapseln, retardiert
Galantamin HEXAL® 24 mg Hartkapseln, retardiert

zitätsschwelle für die trächtigen Weibchen liegen, eine leichte Entwicklungsverzögerung bei Ratten und Kaninchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Retardtablette:

- Natriumdodecylsulfat
- Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.)
- Hypromellose
- Carbomer 971
- Hyprolose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Talkum

Kapselhülle

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)

Schwarze Drucktinte

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

Zusätzlich für Galantamin HEXAL 16/-24 mg Hartkapseln, retardiert

Kapselhülle

- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (OPA/AL/PVC-Aluminiumfolie oder PVC/PE/PVDC-Aluminiumfolie)

Packungsgrößen:

14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 und 100 Hartkapseln, retardiert in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Galantamin HEXAL 8 mg Hartkapseln, retardiert
 81948.00.00

Galantamin HEXAL 16 mg Hartkapseln, retardiert
 81949.00.00

Galantamin HEXAL 24 mg Hartkapseln, retardiert
 81950.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
 28. April 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
 16. Dezember 2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig