SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REMINYL 8 mg harde capsules met verlengde afgifte
REMINYL 16 mg harde capsules met verlengde afgifte
REMINYL 24 mg harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 8 mg capsule bevat 8 mg galantamine (als hydrobromide).
Elke 16 mg capsule bevat 16 mg galantamine (als hydrobromide).
Elke 24 mg capsule bevat 24 mg galantamine (als hydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect:

8 mg capsule: sucrose 59 mg
16 mg capsule: sucrose 117 mg
24 mg capsule: sucrose 176 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte (capsule).

8 mg capsules: opaak witte, harde capsules, maat 4, met de inscriptie “G8”, met witte tot gebroken witte korrels.

16 mg capsules: opaak roze, harde capsules, maat 2, met de inscriptie “G16”, met witte tot gebroken witte korrels.

24 mg capsules: opaak oranje-bruine, harde capsules, maat 1, met de inscriptie “G24”, met witte tot gebroken witte korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reminyl is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het Alzheimer-type.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen/Ouderen

Vóór het begin van de behandeling

De diagnose van vermoedelijke dementie van het Alzeimer-type dient adequaat bevestigd te worden volgens de huidige klinische richtlijnen (zie rubriek 4.4).

Aanvangsdosis

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 8 mg/dag gedurende 4 weken.

Onderhoudsdosis

De tolerantie en de dosering van galantamine moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden, bij voorkeur binnen 3 maanden na het begin van de behandeling. Daarna moeten het klinische voordeel van galantamine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling op regelmatige basis geëvalueerd worden volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt er therapeutisch voordeel bij heeft en de behandeling met galantamine verdraagt. Het stopzetten van de behandeling met galantamine dient overwogen te worden als er geen therapeutisch effect meer aantoonbaar is of als de patiënt de behandeling niet langer verdraagt.

De initiële onderhoudsdosis bedraagt 16 mg/dag en patiënten dienen gedurende ten minste 4 weken deze dosis aan te houden.

Een toename tot de onderhoudsdosis van 24 mg/dag dient op individuele basis te worden overwogen na een adequate beoordeling, met inbegrip van een evaluatie van het klinische voordeel en de tolerantie.

Bij individuele patiënten die geen verhoogde respons vertonen met een dagdosis van 24 mg of die deze dosis niet verdragen, dient een dosisvermindering tot 16 mg/dag te worden overwogen.

Stopzetting van de behandeling

Er is geen rebound-effect na een plotselinge stopzetting van de behandeling (bijv. als voorbereiding op een operatie).

Overschakelen naar Reminyl harde capsules met verlengde afgifte van Reminyl tabletten of Reminyl orale oplossing

Het wordt aanbevolen de patiënt dezelfde totale dagelijkse dosis galantamine toe te dienen. Patiënten die overschakelen naar de éénmaal daagse toediening dienen hun laatste dosis Reminyl tabletten of Reminyl orale oplossing ’s avonds te nemen en de volgende ochtend te starten met Reminyl harde capsules met verlengde afgifte, éénmaal daags.

Verminderde functie van de nieren

Bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de nierfunctie kunnen de plasmaconcentraties van galantamine verhoogd zijn (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met een creatinineklaring ≥9 ml/min is geen aanpassing van de dosis vereist.

Het gebruik van galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring <9 ml/min (zie rubriek 4.3).

Verminderde functie van de lever

Bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de leverfunctie kunnen de plasmaconcentraties van galantamine verhoogd zijn (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 7-9) wordt op basis van farmacokinetische modellen aanbevolen de behandeling te beginnen met een capsule met verlengde afgifte van 8 mg éénmaal om de andere dag, bij voorkeur 's ochtends gedurende 1 week. Hierna dienen deze patiënten 8 mg éénmaal per dag te nemen gedurende 4 weken. De dagelijkse dosis mag bij deze patiënten niet meer dan 16 mg bedragen.

Bij patiënten met een ernstige vermindering van de leverfunctie (Child-Pughscore > 9) is het gebruik van galantamine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een lichte vermindering van de leverfunctie is geen aanpassing van de dosis vereist.

Bijkomende behandelingen

Bij patiënten die behandeld worden met krachtige remmers van CYP2D6 of CYP3A4, kan een dosisvermindering worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van galantamine bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Reminyl capsules met verlengde afgifte moeten oraal worden toegediend, éénmaal per dag 's ochtends, bij voorkeur bij de maaltijd. De capsules moeten in hun geheel met vloeistof worden ingenomen. De capsules mogen niet gekauwd of verbrijzeld worden.

Zorg voor voldoende inname van vloeistof tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van galantamine bij patiënten met een ernstige vermindering van de leverfunctie (Child-Pughscore > 9), noch bij patiënten met een creatinineklaring < 9 ml/min, is galantamine in deze populaties gecontra-indiceerd. Galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met zowel significante nier- als leverstoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Types dementie

Reminyl is aangewezen bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie van het Alzheimer-type. Een gunstig effect van galantamine werd niet aangetoond bij patiënten met andere vormen van dementie of andere vormen van geheugenaantasting. In 2 klinische studies met een duur van 2 jaar bij patiënten met zogenaamd "mild cognitive impairment" (mildere vormen van geheugenaantasting die niet voldoen aan de criteria voor dementie van het Alzheimer-type) kon geen voordeel van de behandeling met galantamine worden aangetoond, noch in het vertragen van de cognitieve achteruitgang, noch in het verminderen van de klinische conversie tot dementie. De mortaliteit in de galantaminegroep was significant hoger dan in de placebogroep, met name 14/1 026 (1,4%) bij patiënten behandeld met galantamine versus 3/1 022 (0,3%) bij patiënten behandeld met placebo. De overlijdens waren het gevolg van diverse oorzaken. Ongeveer de helft van de overlijdens in de galantaminegroep bleek een gevolg te zijn van diverse vasculaire oorzaken (myocardinfarct, beroerte en plotse dood). De relevantie van deze bevinding voor de behandeling van patiënten met dementie van het Alzheimer-type is onbekend.

Er is geen verhoogde mortaliteit waargenomen in de galantaminegroep in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek op lange termijn bij 2 045 patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer. Het mortaliteitspercentage in de placebogroep was significant hoger dan in de galantaminegroep. Er waren 56/1 021 (5,5%) sterfgevallen bij patiënten behandeld met placebo en 33/1 024 (3,2%) sterfgevallen bij patiënten behandeld met galantamine (*hazard ratio* en 95% confidentie intervallen van 0,58 [0,37 ; 0,89] ; p=0,011).

De diagnose van dementie van het Alzheimer-type dient volgens de huidige richtlijnen te worden gesteld door een ervaren arts. Behandeling met galantamine dient te gebeuren onder toezicht van een arts en mag alleen ingesteld worden als een verzorger aanwezig is die regelmatig zal controleren of de patiënt het geneesmiddel inneemt.

Ernstige huidreacties

Bij patiënten die behandeld worden met Reminyl zijn ernstige huidreacties (syndroom van Stevens-Johnson en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem) gemeld (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen patiënten te informeren over tekenen van ernstige huidreacties en het gebruik van Reminyl stop te zetten bij de eerste tekenen van huiduitslag.

Gewichtscontrole

Patiënten met de ziekte van Alzheimer vermageren. Behandeling met cholinesteraseremmers, zoals galantamine, ging bij deze patiënten gepaard met gewichtsverlies. Daarom dient het lichaamsgewicht te worden opgevolgd tijdens de behandeling.

Omstandigheden die voorzichtigheid vereisen

Zoals het geval is met andere cholinomimetica, moet galantamine bij onderstaande aandoeningen met omzichtigheid worden toegediend:

Hartaandoeningen

Vanwege de farmacologische activiteit kunnen cholinomimetica vagotonische effecten uitoefenen op de hartfrequentie waaronder bradycardie en alle vormen van atrioventriculair blok (zie rubriek 4.8). De mogelijkheid voor dit effect kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met een 'sick-sinus syndrome' of met andere supraventriculaire

geleidingsstoornissen of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de hartfrequentie significant verminderen, zoals digoxine en bèta-blokkers of bij patiënten met een niet-gecorrigeerde elektrolytenstoornis (bijv. hyperkaliëmie, hypokaliëmie).

Voorzichtigheid is dan ook geboden bij toediening van galantamine aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, bijv. meteen na een hartinfarct, bij nieuw-begonnen atriale fibrillatie, bij hartblok van de tweede graad of hoger, bij onstabiele angina pectoris of congestief hartfalen, vooral van NYHA (New York Heart Association)-groep III-IV.

Er zijn meldingen geweest van QTc-verlenging bij patiënten die behandeld worden met therapeutische doses galantamine en van *torsade de pointes* in combinatie met overdosis (zie rubriek 4.9). Galantamine moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met verlenging van het QTc-interval, bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden, of bij patiënten met relevante vooraf bestaande hartaandoeningen of elektrolytenstoornissen.

In een gepoolde analyse van placebogecontroleerde studies bij patiënten met dementie van het Alzheimer-type behandeld met galantamine, werd een verhoogde incidentie van bepaalde cardiovasculaire ongewenste voorvallen waargenomen (zie rubriek 4.8).

Maagdarmstelselaandoeningen

Patiënten met een verhoogd risico voor het ontwikkelen van een peptisch ulcus, bijv. met een voorgeschiedenis van ulcusziekte of met aanleg voor deze aandoening, met inbegrip van patiënten die gelijktijdig behandeld worden met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), moeten worden gevolgd voor symptomen. Voor patiënten met een gastro-intestinale obstructie of die herstellen van een gastro-intestinale operatie wordt het gebruik van galantamine niet aanbevolen.

Zenuwstelselaandoeningen

Insulten zijn gemeld met galantamine (zie rubriek 4.8). Epileptische activiteit kan ook een uiting zijn van de ziekte van Alzheimer. Een verhoging van de cholinerge tonus kan symptomen geassocieerd met extrapiramidale aandoeningen verergeren (zie rubriek 4.8).

In een gepoolde analyse van placebogecontroleerde studies bij patiënten met dementie van het Alzheimer-type behandeld met galantamine, werden soms cerebrovasculaire voorvallen waargenomen (zie rubriek 4.8). Hier moet rekening mee gehouden worden bij toediening van galantamine aan patiënten met een cerebrovasculaire aandoening.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig astma of obstructieve longaandoeningen of actieve longinfecties (bijv. pneumonie) moeten cholinomimetica met omzichtigheid worden voorgeschreven.

Nier- en urinewegaandoeningen

Het gebruik van galantamine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een obstructie van de urinewegen of die herstellen van een blaasoperatie.

Chirurgische en medische verrichtingen

Zoals met andere cholinomimetica is het mogelijk dat galantamine de door succinylcholine-geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterkt, voornamelijk bij gevallen van pseudocholinesterasedeficiëntie.

Hulpstoffen in Reminyl capsules met verlengde afgifte

Reminyl capsules met verlengde afgifte bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Vanwege het werkingsmechanisme mag galantamine niet samen met andere cholinomimetica (zoals ambenonium, donezepil, neostigmine, pyridostigmine, rivastigmine of systemisch toegediend pilocarpine) worden toegediend. Galantamine heeft het potentieel om het effect van anticholinerge medicatie te antagoniseren. Indien anticholinergische medicatie zoals atropine abrupt gestopt zou worden, bestaat er een mogelijk risico dat de effecten van galantamine zouden verergeren. Zoals te verwachten bij het gebruik van cholinomimetica is een farmacodynamische interactie mogelijk met geneesmiddelen die de hartfrequentie significant verminderen zoals digoxine, bèta-blokkers, bepaalde calciumantagonisten en amiodarone. Voorzichtigheid is geboden met geneesmiddelen die het potentieel hebben om *torsades de pointes* te veroorzaken. In zulke gevallen dient een ECG overwogen te worden.

Vanwege de cholinomimetische eigenschappen kan galantamine de door succinylcholine-geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterken, voornamelijk bij gevallen van pseudocholinesterasedeficiëntie.

Farmacokinetische interacties

Verschillende metabole mechanismen en de renale excretie zijn betrokken bij de eliminatie van galantamine. De mogelijkheid tot klinisch relevante interacties is klein. Toch kan het voorkomen van significante interacties klinisch relevant zijn in individuele gevallen.

Een gelijktijdige opname van voedsel vertraagt de absorptiesnelheid van galantamine, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie. Het verdient aanbeveling Reminyl gelijktijdig met voedsel in te nemen om cholinerge bijwerkingen te minimaliseren.

Andere geneesmiddelen met een invloed op het metabolisme van galantamine

Formele interactiestudies toonden een verhoging van de biologische beschikbaarheid van galantamine aan van ongeveer 40% bij gelijktijdige toediening met paroxetine (een krachtige CYP2D6-remmer) en van 30% en 12% bij gelijktijdige toediening van ketoconazole en erythromycine (beide CYP3A4-remmers). Hierdoor kunnen patiënten in het begin van een behandeling met krachtige remmers van CYP2D6 (zoals kinidine, paroxetine of fluoxetine) of van CYP3A4 (zoals ketoconazole of ritonavir) méér cholinerge bijwerkingen ervaren, voornamelijk nausea en braken. In dit geval en gebaseerd op de tolerantie, kan een vermindering van de onderhoudsdosis van galantamine worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Memantine, een N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor antagonist, had geen effect op de farmacokinetiek van galantamine (toegediend als Reminyl 16 mg capsules met verlengde afgifte, éénmaal per dag) bij steady-state in een dosis van 10 mg éénmaal daags gedurende twee dagen gevolgd door 10 mg tweemaal daags gedurende 12 dagen.

Effect van galantamine op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Therapeutische dosissen van galantamine 24 mg/dag hadden geen invloed op de kinetische parameters van digoxine, hoewel farmacodynamische interacties kunnen plaatsvinden (zie ook farmacodynamische interacties).

Therapeutische dosissen van galantamine 24 mg/dag hadden geen effect op de kinetiek en de protrombinetijd van warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor galantamine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of galantamine in de moedermelk bij de mens wordt uitgescheiden en er zijn geen studies verricht bij vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen behandeld met galantamine mogen dan ook geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het effect van galantamine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet beoordeeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Galantamine heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Symptomen bestaan uit duizeligheid en slaperigheid, vooral in de eerste weken na het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande tabel geeft de gegevens weer die verkregen zijn met Reminyl uit acht placebogecontroleerde dubbelblinde klinische studies (N=6 502), vijf open-label klinische studies (N=1 454) en spontane postmarketing rapporten.
De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (21%) en braken (11%). Zij traden meestal tijdens de titratieperiodes op, hielden in de meeste gevallen minder dan een week aan, en de meerderheid van de patiënten vertoonde slechts één episode. Het voorschrijven van anti-emetica en voldoende drinken kunnen in deze omstandigheden nuttig zijn.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek was het veiligheidsprofiel van éénmaal daagse behandeling met Reminyl capsules met verlengde afgifte vergelijkbaar in frequentie en aard met die van tabletten.

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1 000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1 000) en zeer zelden (< 1/10 000).

Systeem/Orgaan-klasse	**Bijwerking Frequentie**			
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Verminderde eetlust	Dehydratie	
Psychische stoornissen		Hallucinatie; Depressie	Visuele hallucinatie; Auditieve hallucinatie; Nachtmerrie	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Syncope; Duizeligheid; Tremor; Hoofdpijn; Somnolentie; Lethargie	Paresthesie; Dysgeusie; Hypersomnie; Insulten*; Extrapiramidale aandoening	
Oogaandoeningen			Troebel zicht	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus	
Hartaandoeningen		Bradycardie	Supraventriculaire extrasystoles; Eerstegraads atrioventriculair block; Sinusbradycardie; Palpitaties	Atrioventriculair blok volledig
Bloedvataandoe-ningen		Hypertensie	Hypotensie; Overmatig blozen	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Braken; Misselijkheid	Abdominale pijn; Pijn in de bovenbuik; Diarree; Dyspepsie; Buiklast	Kokhalzen	
Lever- en gal-aandoeningen				Hepatitis
Huid- en onderhuidaan-doeningen			Hyperhidrose	Syndroom van Stevens-Johnson; acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem; erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen	Spierzwakte	
Algemene aandoeningen en		Vermoeidheid; Asthenie;		

toedieningsplaats-stoornissen		Malaise		
Onderzoeken		Gewichtsverlies	Verhoogde leverenzymen	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties		Vallen; Inscheuring		

* klasse-gebonden effecten gemeld met acetylcholinesterase-remmende anti-dementie geneesmiddelen omvatten convulsies/insulten (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Tekens en symptomen van een significante overdosering met galantamine zullen naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van een overdosering met andere cholinomimetica. Deze effecten doen zich doorgaans voor in het centrale zenuwstelsel, het parasympathische zenuwstelsel en de neuromusculaire juncties. Naast spierzwakte of fasciculaties kunnen bepaalde of alle symptomen van een cholinerge crisis ontstaan: ernstige nausea, braken, gastro-intestinale krampen, salivatie, lacrimatie, urineren, defecatie, zweten, bradycardie, hypotensie, collaps en convulsies. Toenemende spierzwakte samen met tracheale hypersecreties en bronchospasmen kunnen tot een levensbedreigende aantasting van de luchtwegen leiden.

Na de lancering werden rapporten van *torsade de pointes*, QT-verlenging, bradycardie, ventriculaire tachycardie en een korte periode van bewustzijnsverlies gemeld samen met onopzettelijke overdoses van galantamine. In één geval was de dosis gekend, acht tabletten van 4 mg (32 mg in totaal) werden ingenomen op één enkele dag.

Twee bijkomende gevallen van accidentele inname van 32 mg (nausea, braken en droge mond; nausea, braken en substernale pijn in de borst) en een geval van inname van 40 mg (braken) resulteerden in een korte opname in het ziekenhuis voor observatie, gevolgd door volledig herstel. Een patiënt, bij wie 24 mg/dag was voorgeschreven en die een voorgeschiedenis had van hallucinaties in de voorbije twee jaar, kreeg per vergissing gedurende 34 dagen tweemaal 24 mg per dag en ontwikkelde hallucinaties, waarvoor een opname in het ziekenhuis vereist was. Een andere patiënt, bij wie 16 mg/dag van een orale oplossing werd voorgeschreven, nam per vergissing 160 mg (40 ml) in en vertoonde een uur later zweten, braken, bradycardie en bijna flauwvallen, waarvoor een behandeling in het ziekenhuis vereist was. Deze symptomen verdwenen binnen de 24 uur.

Behandeling

Zoals bij elke overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden ingesteld. In ernstige gevallen kunnen anticholinergica zoals atropine als algemeen antidotum voor cholinomimetica worden toegediend. Een initiële dosis van 0,5 tot 1,0 mg intraveneus wordt aanbevolen, gevolgd door dosissen op basis van de klinische respons.

Omdat de strategieën voor de behandeling van een overdosering voortdurend evolueren, verdient het aanbeveling contact op te nemen met een antigifcentrum om de laatste aanbevelingen inzake het beleid bij overdosering te bepalen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen tegen dementie, ATC-code: N06DA04

Werkingsmechanisme

Galantamine, een tertiair alkaloïde, is een selectieve, competitieve en reversibele remmer van acetylcholinesterase. Bovendien versterkt galantamine de intrinsieke activiteit van acetylcholine op de nicotinereceptoren, waarschijnlijk door binding op een allosterisch punt van de receptor. Als gevolg hiervan kan bij patiënten met dementie van het Alzheimer-type een verhoogde activiteit in het cholinerge systeem en een verbeterde cognitieve functie worden waargenomen.

Klinische studies

REMINYL werd aanvankelijk ontwikkeld in de vorm van tabletten met onmiddellijke afgifte voor toediening tweemaal per dag. In deze placebogecontroleerde klinische studies met een duur van 5 tot 6 maanden, waren dosissen galantamine van 16, 24 en 32 mg/dag doeltreffend. De 16 en 24 mg/dag doses bleken de beste baten/risico-verhouding te vertonen en zijn de aanbevolen onderhoudsdoses.
De doeltreffendheid van galantamine werd aangetoond aan de hand van resultaatparameters die de drie belangrijkste symptoomgroepen van de aandoening evalueren en door middel van een globale schaal : de ADAS-Cog/11 (een op prestaties gebaseerde meting van de cognitie), de DAD en de ADCS-ADL-Inventory (metingen van zowel basale als instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven), de Neuropsychiatric Inventory (een schaal voor gedragsstoornissen) en de CIBIC-plus (een globale beoordeling door een onafhankelijke arts op basis van een klinisch interview met de patiënt en de verzorger).

Samengestelde responder-analyse op basis van :
- **ten minste 4 punten verbetering in ADAS-Cog/11 vergeleken met *baseline* en**
- **CIBIC-plus ongewijzigd + verbeterd (1-4), en**
- **DAD/ADL-score ongewijzigd + verbeterd. Zie onderstaande tabel.**

	Ten minste 4 punten verbetering t.o.v. *baseline* ADAS-Cog/11 en CIBIC-plus ongewijzigd+verbeterd					
	Wijziging in DAD ≥ 0 GAL-USA-1 en GAL-INT-1 (maand 6)			Wijziging in ADCS/ADL *Inventory* ≥ 0 GAL-USA-10 (maand 5)		
			Vergelijking met placebo			Vergelijking met placebo

Behandeling	N	n (%) responders	Verschil (95% CI)	p-waarde†	N	n (%) responders	Verschil (95% CI)	p-waarde†
Klassieke ITT#								
Placebo	422	21 (5,0)	—	—	273	18 (6,6)	—	—
Gal 16 mg/dag	—	—	—	—	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Gal 24 mg/dag	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	< 0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
Traditionele LOCF*								
Placebo	412	23 (5,6)	—	—	261	17 (6,5)	—	—
Gal 16 mg/dag	—	—	—	—	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg/dag	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	< 0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001

: *Intent to treat*
† CMH test van verschil t.o.v. placebo
* LOCF : *Last Observation Carried Forward*

De werkzaamheid van Reminyl capsules met verlengde afgifte werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, GAL-INT-10, met dosistoename gedurende 4 weken en een flexibele dosis van 16 of 24 mg/dag gedurende 6 maanden. Reminyl tabletten met onmiddellijke afgifte (Gal-IR) werden als een positieve controle-arm toegevoegd. Doeltreffendheid werd beoordeeld met de ADAS-Cog/11 en de CIBIC-plus-scores als co-primaire doeltreffendheidscriteria, en ADCS-ADL en NPI-scores als secondaire eindpunten. Reminyl-capsules met verlengde afgifte (Gal-PR) vertoonden statistisch significante verbeteringen in de ADAS-Cog/11-score in vergelijking met placebo, maar waren niet statistisch verschillend in de CIBIC-plus-score in vergelijking met placebo. De resultaten van de ADCS-ADL-score waren statistisch significant beter in vergelijking met placebo in week 26.

Samengestelde responder-analyse op week 26 op basis van:
- **tenminste 4 punten verbetering in ADAS-Cog/11 vergeleken met *baseline*;**
- **totale ADL-score ongewijzigd en verbeterd (≥0) en**
- **geen verslechtering in CIBIC-plus score (1-4). Zie onderstaande tabel.**

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR†	Gal-PR*	p-waarde (Gal-PR* vs. Placebo)
	(N = 245)	(N = 225)	(N = 238)	
Samengestelde respons: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

† tabletten met onmiddellijke afgifte
* capsules met verlengde afgifte

Vasculaire dementie of ziekte van Alzheimer met cerebrovasculaire aandoening

De resultaten van een 26-weken durende, dubbelblind placebogecontroleerde studie, waarin patiënten met vasculaire dementie en patiënten met de ziekte van Alzheimer en gelijktijdig cerebrovasculaire aandoening ('gemengde dementie') geïncludeerd werden, tonen aan dat het symptomatisch effect van galantamine behouden blijft bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en gelijktijdig cerebrovasculaire aandoening (zie rubriek 4.4). In een post-hoc subgroep analyse werd geen statistisch significant effect waargenomen in de subgroep van patiënten met enkel vasculaire dementie.

In een tweede, 26-weken durende placebogecontroleerde studie, bij patiënten met vermoedelijke vasculaire dementie, werd geen klinisch voordeel van de behandeling met galantamine aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Galantamine is een alkalische substantie met een ionisatieconstante (pKa =8,2). Het is licht lipofiel en heeft een partitiecoëfficiënt (Log P) tussen n-octanol en bufferoplossing (pH 12) van 1,09. De oplosbaarheid in water (pH 6) is 31 mg/ml. Galantamine heeft drie chirale centra. De S-R-S-vorm is de natuurlijk voorkomende vorm. Galantamine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door diverse cytochromen, hoofdzakelijk CYP2D6 en CYP3A4. Sommige van de metabolieten die bij de afbraak van galantamine worden gevormd, blijken *in vitro* actief te zijn, maar zijn *in vivo* van geen belang.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van galantamine is hoog, namelijk 88,5 ± 5,4%. Reminyl capsules met verlengde afgifte zijn ten aanzien van AUC_{24h} en C_{min} bio-equivalent met twee tabletten met onmiddellijke afgifte per dag. De waarde van C_{max} wordt na 4,4 uur bereikt en is ongeveer 24% lager dan met tabletten. Voedsel heeft geen significant effect op de AUC van capsules met verlengde afgifte. Als de capsule werd toegediend na de inname van voedsel was C_{max} met ongeveer 12% verhoogd en T_{max} met ongeveer 30 minuten toegenomen. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk klinisch niet significant.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bedraagt 175 l. De binding aan plasma-eiwitten is laag, namelijk 18%.

Biotransformatie

Een dosis galantamine wordt tot 75% geëlimineerd door middel van metabolisatie.
In vitro studies geven aan dat CYP2D6 betrokken is bij de vorming van O-desmethylgalantamine en CYP3A4 bij de vorming van N-oxide-galantamine. De niveaus van excretie van totale radioactiviteit in urine en feces waren niet verschillend tussen langzame en snelle CYP2D6 metaboliseerders.
In het plasma van langzame en snelle metaboliseerders zijn onveranderd galantamine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor het grootste gedeelte van de radioactiviteit in het monster. Na één enkele toediening kon in het plasma van langzame en snelle metaboliseerders geen van de actieve metabolieten van galantamine (norgalantamine, O-desmethylgalantamine en O-desmethylnorgalantamine) in hun ongeconjugeerde vorm worden aangetroffen. Norgalantamine kon na herhaalde toediening in het plasma van patiënten worden aangetoond, maar vertegenwoordigde niet meer dan 10% van de galantamineconcentraties. Uit *in vitro* studies is gebleken dat de inhiberende eigenschappen van galantamine ten aanzien van de belangrijkste vormen van humaan cytochroom P450 zeer laag zijn.

Eliminatie

De plasmaconcentratie van galantamine daalt bi-exponentieel, met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 8-10 uur bij gezonde proefpersonen. De typische orale klaring in de doelpopulatie bedraagt ongeveer 200 ml/min met een interindividuele variabiliteit van 30% zoals blijkt uit de populatieanalyse met tabletten met directe afgifte. Zeven dagen na één

enkele orale toediening van 4 mg ^{3}H-galantamine werd 90-97% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 2,2-6,3% in de feces. Na intraveneuze infusie en orale toediening werd 18-22% van de dosis als onveranderd galantamine binnen 24 uur met de urine uitgescheiden, met een renale klaring van 68,4±22,0 ml/min, wat 20-25% van de totale plasmaklaring vertegenwoordigt.

Dosislineariteit

De farmacokinetische eigenschappen van Reminyl capsules met verlengde afgifte zijn evenredig met de dosis in het gebied van onderzochte dosissen van 8 tot 24 mg éénmaal per dag, zowel bij oudere als bij jonge patiëntengroepen.

Kenmerken bij patiënten met ziekte van Alzheimer

Gegevens uit klinische studies bij patiënten wijzen erop dat de plasmaconcentraties van galantamine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer 30-40% hoger zijn dan bij gezonde jonge proefpersonen, hoofdzakelijk als gevolg van de hogere leeftijd en de verminderde nierfunctie. Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse is de klaring bij vrouwelijke proefpersonen 20% lager dan bij mannelijke proefpersonen. De galantamineklaring is bij trage metaboliseerders van het cytochroom CYP2D6 ongeveer 25% lager dan bij snelle metaboliseerders, maar in de populatie werd geen bimodaliteit waargenomen. De metabole status van de patiënt wordt in de globale populatie dan ook niet als klinisch relevant beschouwd.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

De eliminatie van galantamine vermindert bij een dalende creatinineklaring zoals geobserveerd in een studie met proefpersonen met verminderde nierfunctie. Vergeleken met Alzheimer-patiënten zijn de piek- en dalwaarden van de plasmaconcentraties niet verhoogd bij patiënten met een creatinineklaring van ≥ 9 ml/min. Daarom wordt er geen stijging van het aantal ongewenste voorvallen verwacht en is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van galantamine bij proefpersonen met een lichte vermindering van de leverfunctie (Child-Pugh score van 5-6) waren vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een matige vermindering van de leverfunctie (Child-Pugh score van 7-9), waren AUC en de halfwaardetijd van galantamine met ongeveer 30% toegenomen (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In grote Fase III-studies met dosissen van 2 x 12 en 2 x 16 mg per dag werd geen duidelijke correlatie tussen de gemiddelde plasmaconcentraties en de doeltreffendheidsparameters waargenomen (i.e. verandering in ADAS-Cog/11 en CIBIC-plus na 6 maanden).

De plasmaconcentraties bij patiënten die syncope vertoonden, lagen binnen dezelfde waarden als bij andere patiënten met dezelfde dosis.

Het optreden van nausea blijkt te correleren met hogere piekwaarden in de plasmaconcentraties (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductie toxiciteitsstudies toonden een lichte vertraging in de ontwikkeling bij ratten en konijnen, bij dosissen die onder de toxiciteitsgrens liggen voor drachtige vrouwtjes.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Korrels met verlengde afgifte

Diëthylftalaat
Ethylcellulose
Hypromellose
Macrogol 400
Maïszetmeel
Sucrose

Capsules

Gelatine
Titaniumdioxyde (E171)

De 16 mg capsule bevat ook rood ijzeroxide (E172).
De 24 mg capsule bevat ook rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)
Schellak
Propyleenglycol (E1520)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

8 mg capsules: 7 of 28 harde capsules met verlengde afgifte (PVC-PE-PVDC/Aluminium blisterverpakking); 300 harde capsules met verlengde afgifte (HDPE fles)

16 mg capsules: 7, 28, 56 of 84 harde capsules met verlengde afgifte (PVC-PE-PVDC/Aluminium blisterverpakking); 300 harde capsules met verlengde afgifte (HDPE fles)

24 mg capsules: 7, 28, 56 of 84 harde capsules met verlengde afgifte (PVC-PE-PVDC/Aluminium blisterverpakking); 300 harde capsules met verlengde afgifte (HDPE-fles)

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Capsules met verlengde afgifte 8 mg:	BE269421 (blisterverpakking) – BE269446 (fles)
Capsules met verlengde afgifte 16 mg:	BE269455 (blisterverpakking) – BE269464 (fles)
Capsules met verlengde afgifte 24 mg:	BE269473 (blisterverpakking) – BE269482 (fles)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening: 13 december 2004
Datum van de laatste verlenging: 1 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 09/2026