

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REMINYL 4 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml drank bevat 4 mg galantamine (als hydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect:

methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere en kleurloze orale oplossing

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 Alzheimer-type dient adequaat bevestigd te worden volgens de huidige klinische richtlijnen (zie rubriek 4.4).

Aanvangsdosis

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 8 mg/dag (2x 4 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 (2x 8 mg/dag). Men dient gedurende ten minste 4 weken deze dosis aan te houden.

Een toename tot de onderhoudsdosis van 24 mg/dag (2x 12 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 (bijvoorbeeld als voorbereiding op een operatie).

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), gebaseerd op farmacokinetische modellen, is het aangewezen de behandeling te starten met 1x 4 mg/dag, bij voorkeur 's ochtends en gedurende ten minste 1 week. Vervolgens moeten deze patiënten overgaan op 2x 4 mg/dag gedurende ten minste 4 weken. De dagelijkse dosis mag bij deze patiënten niet meer dan 2x 8 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 CYP2D6 remmers of CYP3A4 remmers kan een dosisvermindering worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Pediatische patiënten

Er is geen relevante toepassing van galantamine bij pediatische patiënten.

Wijze van toediening

Reminyl drank moet oraal worden toegediend, tweemaal per dag, bij voorkeur bij de ochtend- en avondmaaltijden. Zorg voor voldoende vloeistofinname tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één 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 14/1026 (1,4%) bij patiënten behandeld met galantamine versus 3/1022 (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, placebo-gecontroleerd onderzoek op lange termijn bij 2045 patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer. Het mortaliteitspercentage in de placebogroep was significant hoger dan in de galantaminegroep. Er waren 56/1021 (5,5%) sterfgevallen bij patiënten behandeld met placebo en 33/1024 (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 Alzheimer's dementie dient te worden gesteld volgens de huidige richtlijnen door een ervaren arts. Behandeling met galantamine dient te gebeuren onder toezicht van een arts en mag enkel worden gestart wanneer een verzorger aanwezig is om regelmatig de inname van het geneesmiddel door de patiënt te controleren.

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 verliezen gewicht. Behandeling met cholinesteraseremmers, zoals galantamine, werd geassocieerd met gewichtsverlies bij deze patiënten. Daarom dient het lichaamsgewicht te worden opgevolgd tijdens de behandeling.

Omstandigheden die voorzichtigheid vereisen

Evenals andere cholinomimetica moet galantamine bij onderstaande aandoeningen met omzichtigheid worden toegediend:

Hartaandoeningen

Vanwege de farmacologische activiteit kunnen cholinomimetica vagotonische effecten hebben op de hartfrequentie waaronder bradycardie en alle vormen van atrioventriculair blok (zie rubriek 4.8). Het potentieel voor deze activiteit 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 onderdrukken, zoals digoxine en β -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.

In een gepoolde analyse van placebo-gecontroleerde 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 ontstaan van een peptisch ulcus, bijvoorbeeld 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. In zeldzame gevallen kan een verhoging van de cholingerge tonus Parkinsonachtige symptomen verergeren.

In een gepoolde analyse van placebo-gecontroleerde 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 drank

Reminyl drank bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat die (mogelijk uitgestelde) allergische reacties kunnen veroorzaken.

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, donepezil, neostigmine, pyridostigmine, rivastigmine of systemisch toegediend pilocarpine) worden toegediend. Galantamine kan het effect van anticholinerge medicaties tegenwerken. Bij het plots stopzetten van de toediening van een anticholinerge medicatie zoals atropine, kunnen de effecten van galantamine versterkt worden. Zoals te verwachten bij het gebruik van cholinomimetica is een farmacodynamische interactie mogelijk met geneesmiddelen die de hartfrequentie significant onderdrukken zoals digoxine, β -blokkers, bepaalde calciumkanaalblokkers en amiodarone. Voorzichtigheid is geboden met geneesmiddelen die mogelijk *torsades de pointes* kunnen veroorzaken. In dergelijke gevallen moet een ECG worden overwogen.

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

Farmacokinetische interacties

Verschillende metabole mechanismen en de renale excretie zijn betrokken bij de eliminatie van galantamine. De mogelijkheid van klinisch relevante interacties is gering. Het optreden van significante interacties kan in individuele gevallen evenwel klinisch relevant zijn.

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% wanneer het tesamen werd toegediend met paroxetine (een krachtige CYP2D6-remmer) en van 30% en 12% wanneer het tesamen genomen werd met ketoconazole en erythromycine (beide CYP3A4-remmers).

Hierdoor kunnen patiënten, die een behandeling starten met krachtige CYP2D6-remmers (zoals kinidine, paroxetine of fluoxetine) of CYP3A4-remmers (zoals ketoconazole of ritonavir), méér bijwerkingen van cholinerge aard 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 galantamine (24 mg/dag) hadden geen invloed op de kinetische parameters van digoxine, hoewel farmacodynamische interacties kunnen voorkomen (zie ook farmacodynamische interacties).

Therapeutische dosissen van 24 mg galantamine per dag hadden geen invloed op de kinetische eigenschappen 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 placebo-gecontroleerde dubbel-blinde klinische studies (N=6502), vijf open-label klinische studies (N=1454) 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.

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

| Systeem/Orgaan-klasse | Bijwerking Frequentie | | | |
|---|--------------------------|---|--|---------------------------------|
| | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | Overgevoeligheid | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Verminderde eetlust | Dehydratie | |
| Psychische stoornissen | | Hallucinatie; Depressie | Visuele hallucinatie; Auditieve hallucinatie | |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | Syncope; Duizeligheid; Tremor; Hoofdpijn; Somnolentie; Lethargie | Paresthesie; Dysgeusie; Hypersomnie; Insulten* | |
| Oogaandoeningen | | | Troebel zicht | |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | Tinnitus | |
| Hartaandoeningen | | Bradycardie | Supraventriculaire extrasystoles; Eerstegraads atrioventriculair block; Sinusbradycardie; Palpitaties | Atrioventriculair blok volledig |
| Bloedvataandoeningen | | Hypertensie | Hypotensie; Overmatig blozen | |
| Maagdarmsstelsel-aandoeningen | Braken; Misselijkheid | Abdominale pijn; Pijn in de bovenbuik; Diarree; Dyspepsie; Buiklast | Kokhalzen | |
| Lever- en gal-aandoeningen | | | | Hepatitis |

| | | | | |
|--|--|---------------------------------------|------------------------|--|
| Huid- en onderhuidsaandoeningen | | | Hyperhidrose | Syndroom van Stevens-Johnson; acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem; erythema multiforme |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | Spierspasmen | Spierzwakte | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Vermoeidheid; Asthenie; Malaise | | |
| Onderzoeken | | Gewichtsverlies | Verhoogde leverenzymen | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | | 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).

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 centraal zenuwstelsel, het parasympathisch zenuwstelsel en de neuromusculaire synaps. Naast spierzwakte of fasciculaties, kunnen sommige 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 ander 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, met de daaropvolgende 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, geassocieerd met een verbeterde cognitieve functie worden waargenomen.

Klinische studies

In placebo-gecontroleerde klinische studies met een duur van 5 tot 6 maanden, waren galantaminedosissen 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 (een op prestaties gebaseerde meting van de cognitie), DAD en ADCS-ADL-Inventory (metingen van zowel basis- als instrumentele dagdagelijkse bezigheden), de Neuropsychiatric Inventory (een schaal die gedragsstoornissen meet) en de CIBIC-plus (een globale beoordeling door een onafhankelijk arts op basis van een klinisch interview met de patiënt en de verzorger).

Samengestelde responder analyse gebaseerd op:

- **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.**

| Behandeling | Ten minste 4 punten verbetering t.o.v. <i>baseline</i> in ADAS-Cog/11 en CIBIC-plus ongewijzigd+verbeterd | | | | | | | |
|----------------------------------|---|------------------|--------------------------|-----------------------|---|------------------|--------------------------|-----------------------|
| | Wijziging in DAD ≥ 0 GAL-USA-1 en GAL-INT-1 (maand 6) | | | | Wijziging in ADCS/ADLInventory ≥ 0 GAL-USA-10 (maand 5) | | | |
| | N | n (%) responders | Vergelijking met placebo | | N | n (%) responders | Vergelijking met placebo | |
| | | | Vershil (95% CI) | p-waarde [†] | | | Vershil (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 |

[#]ITT: *Intent To Treat*

[†] CMH test m.b.t. verschil t.o.v. placebo.

* LOCF : *Last Observation Carried Forward*

Vasculaire dementie of ziekte van Alzheimer met cerebrovasculaire aandoening

De resultaten van een 26-weken durende, dubbel-blinde placebo-gecontroleerde studie, waarin patiënten met vasculaire dementie en patiënten met de ziekte van Alzheimer en gelijktijdig cerebrovasculaire aandoening ('gemengde dementie') geïnccludeerd 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 placebo-gecontroleerde 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 één ionisatieconstante ($pK_a = 8,2$). Het is licht lipofiel en heeft een n-octanol/bufferoplossing (pH 12) partiticoëfficiënt (Log P) 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 absorptie verloopt snel, met een t_{max} van ongeveer 1 uur, zowel bij tabletten als bij de drank. De absolute biologische beschikbaarheid van galantamine is hoog, namelijk $88,5 \pm 5,4\%$.

De aanwezigheid van voedsel vertraagt de snelheid van absorptie en vermindert C_{\max} met ongeveer 25%, zonder invloed op de mate van absorptie (AUC).

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bedraagt 175 l. De plasma-eiwitbinding 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 de orde van 7-8 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. Zeven dagen na één enkele orale toediening van 4 mg ³H-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

Na herhaalde orale toediening van 12 en 16 mg galantamine tweemaal per dag als tabletten schommelden de gemiddelde dal- en piekwaarden van de plasmaconcentraties tussen respectievelijk 29-97 ng/ml en 42-137 ng/ml. De farmacokinetische eigenschappen van galantamine zijn lineair in het dosisgebied van 4-16 mg tweemaal per dag. Bij patiënten behandeld met 12 of 16 mg tweemaal per dag werd geen accumulatie van galantamine waargenomen tussen de tweede en de zesde maand.

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. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie is de klaring bij vrouwelijke proefpersonen 20% lager dan bij mannelijke proefpersonen. Ten aanzien van de galantamineklaring werd geen belangrijke invloed van leeftijd of etniciteit aangetroffen. 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-Pughscore van 5-6) waren vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een matige vermindering van de leverfunctie (Child-Pughscore van 7-9), waren AUC en de halfwaardetijd van galantamine met ongeveer 30% toegenomen (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In uitgebreide Fase III-studies met dosissen van 12 en 16 mg tweemaal per dag werd geen duidelijke correlatie tussen de gemiddelde plasmaconcentraties en de doeltreffendheidsparameters waargenomen (i.e. verandering in ADAS-Cog11 en CIBIC-plus na 6 maanden).

De plasmaconcentraties bij patiënten die syncope vertoonden, lagen op hetzelfde niveau 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 carcinogene 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

Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Natriumsaccharine
Natriumhydroxide

Gezuiverd water

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De drank is verpakt in een flesje van 100 ml uit amberkleurig glas met een LDPE inzet, een kindveilige afsluitdop uit PP/LDPE en een pipet uit LDPE/PS van 6 ml, met een schaalverdeling in ml. De pipet heeft een minimum volume van 0,5 ml en een maximum volume van 4 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om het flesje te openen en de pipet te gebruiken:

Fig. 1: De fles is voorzien van een kindveilige dop en moet als volgt worden geopend:

- Duw de plastic schroefdop naar beneden en draai terzelfdertijd tegen wijzerzin.
- Verwijder de losgedraaide dop.

Fig. 2: Breng de pipet in de fles.

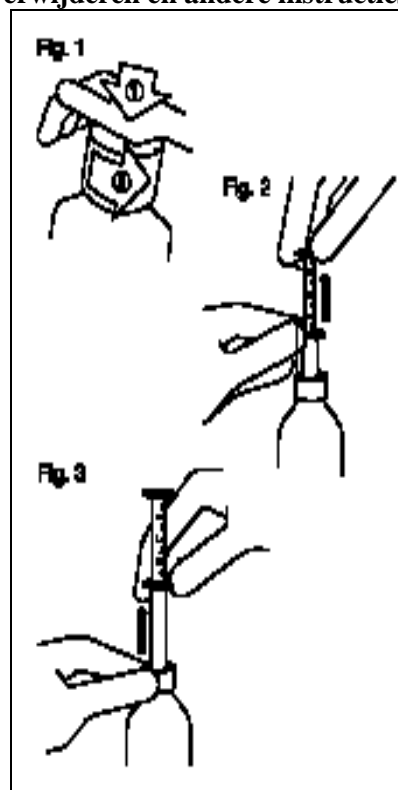
Neem de onderste ring vast en trek aan de bovenring tot het merkteken dat overeenstemt met het aantal milliliter dat moet worden toegediend.

Fig. 3: Houd de onderste ring vast en trek zo de gehele pipet uit de fles.

Ledig de pipet in een niet-alcoholische drank door de bovenring naar beneden te duwen, en drink de oplossing onmiddellijk op.

Sluit de fles.

Reinig de pipet met wat water.



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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

BE217052

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

Datum van eerste verlening: 18 september 2000

Datum van laatste hernieuwing: 1 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 23/02/2017

Datum van goedkeuring van de tekst: 24/02/2017