

## Indicatie

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype.(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Galantamine** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype wegens bewijs voor een (geringe) verbetering van cognitieve functies. Rivastigmine heeft twee voordelen boven galantamine, nl. een alternatieve toedieningsweg (pleister) met minder gastro-intestinale bijwerkingen en het heeft een kleiner interactiepotentieel.

### Dosering:

Startdosis is eenmaal daags een capsule van 8 mg met verlengde afgifte gedurende 4 weken. Daarna verhogen tot 16 mg/dag en ten minste 4 weken blijven gebruiken om daarna te verhogen naar de aanbevolen werkzame dosis van 24 mg/dag. Bij patiënten die 24 mg/dag niet verdragen moet overwogen worden de dosis te verlagen tot 16 mg/dag.(1,2)

### Gebruiksgemak:

De capsules heel doorslikken, zo nodig de capsules openmaken en de korrels uit de capsule heel doorslikken.(3)

### Stoppen van de medicatie:

Men kan op elk moment in één keer stoppen. Er is geen reboundeffect na abrupt staken.(1,2)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is: zeer groot (>5000).(4-10)

### Effectiviteit:

Zes RCT's en een systematische review laten zien dat galantamine (16 tot 36 mg per dag oraal) een stabilisering of kleine verbetering geeft op cognitieve testen in vergelijking met placebo bij de ziekte van Alzheimer. De trials laten bij doseringen >24mg/dag geen verdere verbetering zien dan tot 24mg/dag. Er worden betere resultaten waargenomen voor de mate van achteruitgang van de cognitieve functies en activiteiten van het dagelijks leven, hoewel de effecten klein zijn en van onzeker klinisch belang. Er wordt ook een voordeel van galantamine op de uitkomst van de globale beoordeling van de clinicus gezien. Er zijn geen verschillen gezien tussen de galantamine en placebo in gedragsverandering bij de ziekte van Alzheimer.(4-10)

### Bijwerkingen:

In een Cochrane review en diverse RCT's met galantamine versus placebo worden meer bijwerkingen gemeld in de galantamine groep, vooral misselijkheid, braken, diarree, gewichtsafname, verminderde eetlust, hoofdpijn, buikpijn, en duizeligheid.(4)

In een RCT werd misselijkheid en braken 3,5 keer vaker gezien met galantamine vs. placebo. Gewichtsafname en verminderde eetlust werden 2 keer vaker gemeld met galantamine vs. placebo. (11)

De incidentie van de bijwerkingen is dosis afhankelijk en de verdraagbaarheid verbeterde tijdens gebruik met name na de titratiefase.(7,10)

In een RCT werden geen verschillen gezien in cardiovasculaire parameters zoals ECG veranderingen, evenals atriumfibrilleren en bradycardie.(12)

**Interactiepotentieel:** is middel groot (5-10 klinische relevante interacties met geneesmiddelen(groepen)).(1)

#### **Farmacokinetiek:**

Plasmaconcentraties van galantamine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer zijn 30-40% hoger zijn dan bij gezonde jonge proefpersonen, hoofdzakelijk als gevolg van de hogere leeftijd en de verminderde nierfunctie.(1)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

De aanbevolen aanvangsdosering is 8 mg 1x per dag gedurende 4 weken.

De aanvankelijke onderhoudsdosering is 16 mg 1x per dag en de patiënten dienen deze dosering ten minste 4 weken te blijven gebruiken.

Verhoging van de onderhoudsdosering tot 24 mg 1x per dag dient overwogen te worden op individuele basis na een adequate beoordeling, inclusief de evaluatie van het klinische voordeel en de verdraagbaarheid. De verdraagbaarheid en dosering van galantamine dienen regelmatig opnieuw beoordeeld te worden, bij voorkeur binnen drie maanden na aanvang van de behandeling.

Bij individuele patiënten die 24 mg 1x per dag niet verdragen dient een dosisverlaging tot 16 mg 1x per dag overwogen te worden.(1,2)

#### **Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?**

Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.(1)

#### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Nee.

#### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij patiënten met een creatinineklaring  $\geq 9$  ml/min is geen dosisaanpassing vereist.

Het gebruik van galantamine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 9$  ml/min).(1)

#### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7-9): startdosering om de dag één 8 mg capsule, bij voorkeur 's morgens, gedurende een week. Daarna gedurende vier weken 8 mg eenmaal daags en deze zo nodig verhogen naar 16 mg per dag.

Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore > 9) is het gebruik van galantamine gecontra-indiceerd.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie.(1)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Inname van de capsules met verlengde afgifte: één keer per dag, oraal.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Men kan op elk moment in één keer stoppen. Er is geen reboundeffect na abrupt staken van de behandeling.(1)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

> 6805 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 74 jaar.(4)

>65-85 jaar: 787 patiënten / >85 jaar: 99 patiënten (6)

>60-76 jaar: 467 patiënten / >76 jaar: 442 patiënten (11)

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database, 2020)**

65-75 jaar: 663 mannen en 750 vrouwen.

≥75 jaar: 1.829 mannen en 2.192 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 2000 internationaal in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

*Systematische reviews, meta-analyse*

Een Cochrane review includeerde 10 gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studies met een duur tussen de 12 weken tot 2 jaar waarbij 26 weken de meest gebruikelijk duur was. Een totaal van 6805 patiënten werden geïncludeerd, met een gemiddelde leeftijd van 74 jaar, 60% vrouwen.

Behandeling met galantamine 16-36 mg/dag laat een significante vermindering van de Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog) score, na 6 maanden was de vermindering van 16 mg/dag 3,1 (95%CI 2.1-4.1), voor 16-24 mg (8-12 mg 2x/dag) 2,8 (95%CI 1.8-3.8), 16-24 mg/dag verlengde afgifte 2,5 (95%CI 1.6-3.4), 24 mg/dag 3,1 (95%CI 2.6-3.7), 32 mg (16 mg 2x/dag) 3,3 (95%CI 2.4-4.1) en 36 mg (12 mg 3x/dag)

2,9 (95%CI 1.8-4.0). Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living (ADCS-ADL) 16mg/dag (mean difference fixed, 95%CI: 3,1 punten, 95%CI 1.6-4.6) en 24 mg/dag (2,3 punten, 95%CI 0.6-4.0), Disability Assessment for Dementia scale (DAD) 24 mg/dag was 3,7 (95%CI 1.4-6.9), 32 mg/dag 3,5 (95%CI 0.5-6.5) en Neuropsychiatric Inventory (NPI) 16 mg/dag, met een vermindering van 2,1 punten (95%CI 0.2-4.0), maar voor andere doseringen was het niet statistisch significant.(4)

#### *Placebo gecontroleerde studies*

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd bij 978 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 73% vrouwen) het gebruik van 8mg, 16 mg en 24 mg galantamine eenmaal per dag vs. placebo gedurende 5 maanden bestudeerd. Na 5 maanden waren de verschillen van de galantamine behandeling vs. placebo op de ADAS-Cog score voor de 16 mg en de 24 mg per dag significant met respectievelijk 3,3 punten en 3,6 punten ( $p < 0.001$ ). De CIBIC-plus score liet ook voor een 16 mg en 24 mg per dag een significant betere score zien vergeleken met placebo ( $p < 0.001$ ). (5)

In een dubbelblinde, placebo- en actief gecontroleerde studie werd bij 971 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77 jaar [92% >65 jaar], 64% vrouwen) het gebruik van galantamine verlengde afgifte, galantamine vs. placebo gedurende 6 maanden bestudeerd. De gemiddelde dosis galantamine verlengde afgifte was 17,5 mg/dag en galantamine 16,9 mg/dag. Na 6 maanden waren de verschillen van beide galantamine behandelingen vs. placebo op de ADAS-cog score significant beter ( $p < 0.001$ ). Beide galantamine behandelingen waren niet significant beter t.o.v. placebo voor de Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus) en de NPI score. Voor de ADCS-ADL score liet de galantamine verlengde afgifte wel een significant betere score zien t.o.v. placebo ( $p < 0.001$ ), maar niet voor de kortwerkende galantamine ( $p = 0.018$ ). (6)

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werd bij 636 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 75 jaar, 62% vrouwen) het gebruik van 24 mg of 32 mg galantamine per dag vs. placebo gedurende 6 maanden bestudeerd. Na 6 maanden waren de verschillen van de galantamine behandeling voor de ADAS-Cog scale significant verbeterd t.o.v. placebo voor beide galantamine doses (respectievelijk 3,9 en 3,8 punten;  $p < 0.001$ ). De Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus) score liet ook een betere score zien voor beide galantamine doses t.o.v. placebo ( $p < 0.05$ ). (7)

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd bij 653 patiënten met ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 63% vrouwen) het gebruik van 24 mg en 32 mg galantamine en placebo gedurende 6 maanden onderzocht. Na 6 maanden waren de verschillen van de galantamine behandeling vs. placebo op de 11 punt ADAS-Cog schaal significant (gemiddeld 2,9 punten voor 24 mg en 3,1 voor 32 mg, voor beide doses  $p < 0.001$ ). Galantamine was ook effectiever in CIBIC-plus score, (voor beide doses,  $p < 0.05$ ). Alleen voor de 32 mg dosis werd een significante betere score gezien voor de Disability assessment for Dementia (DAD, 0-100 score) vs. placebo (gemiddeld 3,4 punten,  $p < 0.05$ ). (8)

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werd bij 386 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 75 jaar, 44% vrouwen) het

gebruik van 24-32 mg/dag galantamine en placebo gedurende 3 maanden onderzocht. Na 3 maanden galantamine behandeling vs. placebo was ADAS-cog score significant verbeterd met 1,9 punten ( $p=0.002$ ) en de CIBIC-plus met 16% ( $p<0.001$ ). Ook de score voor dagelijks leven activiteiten, gemeten met Disability assessment for Dementia (DAD, 0-100 score) was significant beter voor galantamine vs. placebo ( $p<0.001$ ).<sup>(9)</sup>

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werd bij 285 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 58% vrouwen) het gebruik van 18 mg, 24 mg en 36 mg galantamine per dag vs. placebo gedurende 3 maanden bestudeerd. Na 3 maanden galantamine behandeling vs. placebo was de score op de ADAS-Cog schaal significant verbeterd t.o.v. placebo voor alle drie de doseringen. Voor 18 mg/dag werd een vermindering van 0,8 gezien ( $p<0.05$ ), voor 24 mg/dag een vermindering van 1,9 ( $p<0.01$ ) en voor 26 mg/dag een vermindering van 1,8 ( $p<0.01$ ). De Progressive Deterioration Scale (PDS) liet alleen een significant verbetering zien voor 24 mg/dag ( $p<0.05$ ) <sup>(10)</sup>

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een beoordelaar-geblindeerde gerandomiseerde studie werd bij 182 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 62% vrouwen) het gebruik van galantamine vs. donepezil gedurende 52 weken bestudeerd. De galantamine dosis was 8 mg 2x/dag zo nodig verhoogd tot 12 mg 2x/dag vs. donepezil dosis van 5mg 1x per dag eventueel verhoogd tot 10 mg. Na 52 weken lieten de Bristol Activities of Daily Living Scale (BrADL) scores geen significant verschillen zien tussen beide groepen. De Mini-Mental State examination (MMSE) liet na 52 weken geen significant verschil zien met baseline voor galantamine ( $p<0.5$ ) i.t.t. donepezil waar een significante verslechtering t.o.v. baseline werd gevonden ( $p<0.0005$ ). Er was geen significant verschil tussen beide groepen t.a.v. de verandering in MMSE ( $p\leq 0.1$ ). De ADAS-Cog scores lieten geen significante verschillen zien tussen beide groepen ( $p<0.1$ ).<sup>(13)</sup>

#### *Cohortstudies, case-control studies*

In een prospectieve open-label studie van galantamine bij 288 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 73 jaar [47-88 jaar], 62% vrouwen) gedurende 3 jaar bedroeg de gemiddelde dosis galantamine  $15,6\pm 3,4$  mg. Na 3 jaar, was de MMSE 2,6 punten lager dan bij de start van de behandeling hetgeen overeenkomt met de waardes na één jaar in historische cohorten van onbehandelde patiënten. De ADAS-Cog score was 5,6 punten hoger en het was beter dan de verwachte jaarlijkse daling van 4-8 punten in de onbehandelde historische cohorten. In het algemeen verbeterde of bleef de ADAS-Cog score constant over 2 jaar bij de helft van de patiënten.<sup>(14)</sup>

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

- Er moeten 6-7 patiënten met de ziekte van Alzheimer met galantamine worden behandeld voor een verbetering van  $\geq 4$  punten op de ADAS-Cog score na een behandelduur van 6 maanden.<sup>(15)</sup>
- Er moeten 17-100 patiënten met de ziekte van Alzheimer met galantamine worden behandeld voor een verbetering van 1-3 punten op de globale functie score (Clinician Interview-Based Impression of Change-Plus) na een behandelduur van 6 maanden.<sup>(15)</sup>

**Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**  
Het effect wordt binnen 24 weken bereikt.(6-8)

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**  
Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Een Cochrane review includeerde 10 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met een duur tussen de 12 weken en 2 jaar waarbij 26 weken de meest gebruikelijk duur was. Met galantamine behandelde patiënten stopten significant vaker met de behandeling i.v.m. bijwerkingen; voor 24 mg per dag (OR 1.7; 95%CI 1.3-2.2), voor 32 mg (16 mg 2xdaags) (OR 2.6; 95%CI 1.9-3.5), en 36 mg (12mg 3xdaags) (OR 2.4; 95%CI 1.6-3.5). Bijwerkingen statistisch significant vaker gemeld voor galantamine vergeleken met placebo waren:

16 mg per dag: misselijkheid (OR 2.9 [95%CI 1.7-5.3]), braken (OR 3.7[95%CI 1.6-8.8]) en diarree (OR 2.1 [95%CI 1.2-3.8]).

24 mg per dag: misselijkheid (OR 2.9 [95%CI 1.7-5.3]), braken (OR 3.0 [95%CI 2.2-4.2]), duizeligheid (OR 1.6 [95%CI 1.0-2.5]), gewichtsverlies (OR 3.6 [95%CI 2.0-6.2]), verminderde eetlust (OR1.8 [95%CI 1.2-2.7]), tremor (OR 5.6 [95%CI 1.8-17.5]) en hoofdpijn (OR 2.8 [95%CI 1.3-6.1]).

32 mg per dag: misselijkheid (OR 4.6 [95%CI 3.0-7.0]), braken (OR 6.3 [95%CI 3.3-12.0]), duizeligheid (OR 2.5 [95%CI 1.0-5.9]), diarree (OR 3.1 [95%CI 1.4-6.9]), gewichtsverlies (OR 3.0 [95%CI 1.6,5.5])verminderde eetlust (OR 4.5 [95%CI 1.9-10.7]), buikpijn (OR 2.8 [95%CI 1.1-7.7]), tremor (OR 4.6 [95%CI 1.2-18.8]) en hoofdpijn (OR 3.3 [95%CI 1.6-6.8]).(4) (

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werd bij 229 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 84 jaar, 81% vrouwen) het gebruik van galantamine (gemiddelde dosis 22 mg/dag) bestudeerd. In deze studie waren de meest voorkomende bijwerkingen in zowel de galantamine als de placebo groep: urineweginfecties, braken, diarree, misselijkheid en vallen. Er was geen statistisch verschil berekend. Cardiovasculaire parameters lieten een incidentie van ECG veranderingen zien die gelijk was over beide groepen, evenals atrium fibrilleren en bradycardie.(12)

In een dubbel-blinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werd bij 636 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 75 jaar, 62% vrouwen) het gebruik van 24 mg of 32 mg galantamine per dag en placebo gedurende 6 maanden onderzocht. Misselijkheid was de meest gerapporteerde bijwerking. De incidentie van bijwerkingen als misselijkheid, braken, duizeligheid, diarree, verminderde eetlust en buikpijn was hoger in de 32 mg/dag groep vergeleken met de 24 mg/dag groep er is geen statisch verschil berekend. De verdraagbaarheid van galantamine verbeterde tijdens gebruik.(7)

In een dubbel-blinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werd bij 285 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 58% vrouwen) het gebruik van 18 mg, 24 mg en 36 mg galantamine per dag vs. placebo gedurende 3 maanden bestudeerd. Dosis gerelateerde bijwerkingen, voornamelijk cholinerge bijwerkingen traden op tijdens de dosis ophoging op dag 5-14, daarna nam de incidentie af tot het niveau in de placebo groep.(10)

In een dubbel-blinde, placebo- en actief gecontroleerde studie werd bij 971 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77 jaar [92% >65 jaar], 64% vrouwen) het gebruik van galantamine verlengde afgifte, galantamine en placebo gedurende 6 maanden onderzocht. De gemiddelde dosis galantamine verlengde afgifte was 17,5 mg/dag en galantamine 16,9 mg/dag. De incidentie van misselijkheid en braken was het hoogst tijdens de titratiefase (week 1-12). Daarna is de incidentie van misselijkheid (8.2% en 6.1%) en braken (2.8% en 4.0%) het hoogst in de galantamine groepen en significant hoger dan placebo (misselijkheid 2.2% en braken 0.9%) (p=0.01). Er wordt geen statistisch verschil gezien tussen galantamine verlengde afgifte en placebo, maar het verschil tussen galantamine en galantamine verlengde afgifte is ook niet statistisch significant.(16)

Zeer vaak (> 10%): misselijkheid, braken. (2)

Vaak (1-10%): verminderde eetlust, hallucinatie, depressie, slaperigheid, duizeligheid, syncope, tremor, hoofdpijn, bradycardie, hypertensie, diarree, buikpijn, dyspepsie, spierspasme, vermoeidheid, asthenie, malaise, gewichtsverlies, vallen, wonden. (2)

**Anticholinerge effecten:**

vaak (1-10%) hallucinaties, duizeligheid  
Soms (0,1-1%) wazig gezichtsvermogen

**Delier:**

vaak (1-10%) hallucinaties

**Duizeligheid:**

vaak (1-10%) duizeligheid

**Valneiging en/of motorische functie:**

vaak (1-10%) vallen  
soms (0,1-1%) spierzwakte

**Sedatieve effecten:**

vaak (1-10%) somnolentie  
soms (0,1-1%) hypersomnie

**Orthostatische effecten:**

Soms (0,1-1%) hypotensie

**Invloed op voedselinname:**

Zeer vaak (>10%) braken, misselijkheid

Vaak (1-10%) abdominale pijn / ongemak, dyspepsie, verminderde eetlust, gewicht verlaagd

Soms (0,1-1%) kokhalzen, smaakstoornis, dehydratie

**Hemostase:** geen bijwerkingen gemeld

**Cardiovasculaire bijwerkingen:**

Vaak (1-10%) Bradycardie, hypertensie

Soms (0,1-1%) Supraventriculaire extrasystole, atrioventriculair blok eerstegraads, sinusbradycardie, palpitaties, hypotensie, blozen

Zelden (0,01-0,1%) compleet atrioventriculair blok

**Cognitie:** geen bijwerkingen gemeld

**Invloed op rijvaardigheid:**

Invloed op de rijvaardigheid: galantamine kan duizeligheid, syncope en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft galantamine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. (1)

**Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

De NNH is berekend met het percentage deelnemers dat zich uit de studie heeft terug getrokken vanwege bijwerkingen in vergelijking met placebo. De NNH is 6-20 voor galantamine.(15)

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Neen.

## **Interactiepotentieel**

**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van galantamine van 40% is gezien met krachtige CYP2D6 remmers (bijv. paroxetine, kinidine, fluoxetine en 20-30% met CYP3A4 remmers (bijv. ketoconazol, erytromycine, ritonavir).(1)

*Farmacodynamische interacties*

Vanwege het werkingsmechanisme mag galantamine niet gelijktijdig met andere cholinomimetica (zoals ambenonium, donezepil, neostigmine, pyridostigmine, rivastigmine of systemisch toegediend pilocarpine) worden gebruikt.(1)

Een farmacodynamische interactie is mogelijk met geneesmiddelen die de hartfrequentie significant verlagen, zoals digoxine,  $\beta$ -blokkers, bepaalde calciumkanaalblokkers en amiodaron. Voorzichtigheid is geboden met geneesmiddelen die mogelijk 'torsades de pointes' veroorzaken.(1)



Galantamine kan de door succinylcholine geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterken, voornamelijk bij gevallen van pseudocholinesterasedeficiëntie.(1)

Het interactiepotentieel is middel groot (5-10 klinische relevante interacties met geneesmiddelen(groepen)).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Het gebruik van galantamine is geassocieerd met urineweginfecties.

Cholinesteraseremmers kunnen relaxatie van de blaashals geven en daardoor incontinentie. (17)

## **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Galantamine, een tertiair alkaloïde, is een selectieve, competitieve en reversibele remmer van acetylcholinesterase, die ook de activiteit van de nicotinereceptoren versterkt.(1)

De absolute biologische beschikbaarheid van galantamine is hoog, namelijk  $88,5 \pm 5,4\%$ . Een dosis galantamine wordt tot 75% geëlimineerd door middel van metabolisme. Hierbij zijn de leverenzymen CYP2D6 en CYP3A4 betrokken.(1)

Gegevens uit klinische studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer wijzen erop dat de plasmaconcentraties van galantamine bij deze patiënten 30-40% hoger zijn dan bij gezonde jonge proefpersonen, hoofdzakelijk als gevolg van de hogere leeftijd en de verminderde nierfunctie. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie is de klaring bij vrouwelijke proefpersonen 20% lager dan bij mannelijke proefpersonen. De galantamineklaring is bij trage metaboliseerders van het cytochroom P2D6 ongeveer 25% lager dan bij snelle metaboliseerders, maar in de populatie werd geen bimodaliteit waargenomen.(1, 18)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Ongeveer 75% van galantamine wordt door CYP2D6 en CYP3A4 enzymen gemetaboliseerd.(1,18)

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Galantamine heeft geen nauwe therapeutische breedte.(1)

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Nee.(1)

## Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter galantamine. [Internet] Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,107505](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,107505) [Accessed 30 November 2021].
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompasgeneesmiddeltekst galantamine. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/galantamine> [Accessed 30 November 2021].
3. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Gebruik van galantamine. [Internet] Available from: <https://www.apotheek.nl/medicijnen/galantamine#hoe-gebruik-ik-dit-medicijn> [Accessed 30 November 2021]
4. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD001747.
5. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology.* 2000 Jun 27;54(12):2269-76.
6. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, et al. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20(2-3):120-32.
7. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology.* 2000 Jun 27;54(12):2261-8.
8. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ.* 2000 Dec 9;321(7274):1445-9.
9. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, et al. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Nov;71(5):589-95.
10. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Sep;16(9):852-7.
11. Hager K, Baseman AS, Nye JS, et al. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Feb 21;10:391-401.
12. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jan;8(1):39-47.
13. Wilcock G, Howe I, Coles H, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2003;20(10):777-89.
14. Wallin AK, Wattmo C, Minthon L. Galantamine treatment in Alzheimer's disease: response and long-term outcome in a routine clinical setting. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:565-76.

15. Peters KR. Utility of an effect size analysis for communicating treatment effectiveness: a case study of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Jul;61(7):1170-4.
16. Dunbar F, Zhu Y, Brashear HR. Post hoc comparison of daily rates of nausea and vomiting with once- and twice-daily galantamine from a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 6-month study. *Clin Ther.* 2006 Mar;28(3):365-72.
17. Kröger E, Van Marum R, Souverein P, et al. Treatment with rivastigmine or galantamine and risk of urinary incontinence: results from a Dutch database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Mar;24(3):276-85.
18. Piotrovsky V, Van Peer A, Van Osselaer N, et al. Galantamine population pharmacokinetics in patients with Alzheimer's disease: modeling and simulations. *J Clin Pharmacol.* 2003 May;43(5):514-23.