

Amsterdam, 12 November 2020
EMA/CMDh/579278/2020
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00001512/202003

Anlage 2

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): galantamine

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 2 July 2020.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 29 October 2020.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended reaches its position by consensus, on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of section 4.4 of the SmPC to update the current warning statement on cardiac disorders to include information on QTc prolongation / Torsade de pointes. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree with the above-mentioned position of the CMDh.



2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing galantamine not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Galantamin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der vorliegenden Daten zur QTc-Verlängerung/ zu Torsade de Pointes aus Spontanberichten, in denen der Zusammenhang zwischen Galantamin und dem Ereignis in einem Fall als wahrscheinlich und in sieben Fällen als möglich bewertet wurde, zweier Fallberichte aus der Literatur sowie den Kenntnissen zur Überdosierung von Galantamin und zum cholinergen Mechanismus (welcher die Neigung zu einer Bradykardie erhöht) hält es der PRAC für gerechtfertigt, die aktuellen Warnhinweise zu Herzerkrankungen zu aktualisieren (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 und entsprechende Teile der Packungsbeilage) und eine Ergänzung zum Zusammenhang mit QTc-Verlängerung/Torsade de Pointes hinzuzufügen. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Galantamin enthalten, entsprechend geändert werden sollen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Galantamin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Galantamin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Galantamin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Herzerkrankungen

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungen können Cholinomimetika vagotone Effekte auf die Herzfrequenz haben einschließlich Bradykardie und aller Formen einer Blockade des atrioventrikulären Knotens (siehe Abschnitt 4.8). Die Möglichkeit solcher Reaktionen kann insbesondere für Patienten mit "Sick-Sinus-Syndrom" oder anderen supraventrikulären Störungen des Reizleitungssystems oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Herzfrequenz signifikant herabsetzen (z.B. Digoxin und Beta-Blocker) oder für Patienten mit nicht korrigierten Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkaliämie, Hypokaliämie) bedeutsam sein.

Daher sollte Galantamin bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. unmittelbar nach einem Myokardinfarkt, neu aufgetretenem Vorhofflimmern, AV-Block Grad II oder höher-gradig, instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, besonders der NYHA-Gruppe III-IV, mit Vorsicht angewendet werden.

Es liegen Berichte über eine QTc-Verlängerung bei Patienten vor, die mit Galantamin in therapeutischen Dosen behandelt wurden, sowie über Torsade de Pointes im Zusammenhang mit Überdosierungen (siehe Abschnitt 4.9). Galantamin ist daher mit Vorsicht bei Patienten mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls, bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen, anzuwenden.

In einer gepoolten Analyse von Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die mit Galantamin behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz bestimmter kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vor der Einnahme von X muss Ihr Arzt wissen, ob Sie Folgendes haben oder hatten:

- eine Herzerkrankung (wie zum Beispiel Beschwerden in der Brust, häufig ausgelöst durch körperliche Aktivität, Herzinfarkt, Herzmuskelschwäche, langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag, **ein verlängertes QTc-Intervall**)

Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Einige Arzneimittel verursachen häufiger Nebenwirkungen bei Patienten, die X einnehmen. Dazu gehören:

- **Arzneimittel, die das QTc-Intervall beeinflussen**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. Dezember 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. Februar 2021