

Приложение I

Списък с имената, лекарствените форми, количествата на активното вещество в дозова единица, в %, за дадена маса или обем на лекарствените продукти, път на въвеждане, заявител в държавите-членки

<u>Страна- членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Австрия	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Австрия	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Чешка република	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Чешка република	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Чешка република	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Дания	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Дания	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение

<u>Страна- членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Дания	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Финландия	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Финландия	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Финландия	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Ирландия	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Ирландия	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Ирландия	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Португалия	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Португалия	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение

<u>Страна- членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Португалия	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Словашка република	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Словашка република	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Словашка република	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Испания	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Испания	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Испания	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение

Приложение II

Научни заключения и основания за отказ

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Galantamine STADA и свързани с него имена (вж. Приложение I)

- Проблеми, свързани с биоеквивалентността

Тази процедура се отнася за хибридно заявление (подадено по член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена) за таблетки с удължено освобождаване, съдържащи галантамин. Референтният продукт е Reminyl 8 mg/16 mg и 24 mg под формата на капсули с удължено освобождаване.

Активното вещество галантамин, третичен алкалоид, е селективен, конкурентен и обратим инхибитор на ацетилхолинестераза (AChE). Той е показан за симптоматично лечение на лека до средно тежка деменция от Алцхеймеров тип.

Три проучвания с единични дози и едно проучване в равновесно състояние са проведени за установяване на биоеквивалентност на таблетките с удължено освобождаване Galantamine STADA, в сравнение с референтния продукт Reminyl капсули с удължено освобождаване.

Трите проучвания с единични дози са проведени с дози от 8 и 16 mg:

- Проучване с единична доза от 8 mg в условия на прием на гладно
- Проучване с единична доза от 16 mg в условия на прием на гладно
- Проучване с единична доза от 16 mg в условия на прием след хранене, богато на мазнини

Проучванията с единични дози от 8 mg и 16 mg показват биоеквивалентност с референтния продукт Reminyl (прием веднъж дневно), не само в конвенционалния интервал за биоеквивалентност от 80-125 %, но и в дори по-тесен интервал от 90-111 % за AUC_t и C_{max}. Освен това, t_{max} е в един и същ интервал за двата продукта.

Проучване с единични дози галантамин от 24 mg не е сметнато за етично приемливо, тъй като такава доза не се прилага като първа доза при пациенти. Проучване с единична доза от 24 mg не е сметнато за приемливо поради лошата поносимост на галантамин от пациенти и здрави доброволци, при условие че се проведе следното проучване с множество дози, което включва доза от 24 mg:

- Проучване в равновесно състояние с най-високата доза (24 mg) след постепенно повишаване на дозата (8 mg и 16 mg приемани за 4 дни, след лека закуска).

В протокола на проучването с множество дози, след прием на доза от 24 mg AUC_T и C_{maxss} са предложени като основни параметри (за които е показана биоеквивалентност в конвенционалния интервал за биоеквивалентност), докато C_{minss} не е определена като първичен фармакокинетичен параметър. C_{minss} и колебанията максимум-минимум (PTF) са приети за вторични параметри, както и всички фармакокинетични параметри за другите две дози.

Проучването с множество дози е така изградено, че да отразява клиничните условия, като повишава постепенно трите дози. Всички критерии за биоеквивалентност са изпълнени в това проучване, освен C_{min}, която заявителят първоначално изчислява като минималната стойност, записана по време на 24 часа на равновесно състояние.

В допълнение, заявителят също така представя като подкрепящи данни стойностите за колебанията максимум-минимум (%) за всички три дози и анализ с използване на измервания на

C_{min} pd на дни 10, 11 и 12 (т.е. по време на прием на доза от 24 mg) в проучването с прием на множество дози.

Интра-субектният коефициент на вариация (IS-CV) за C_{min}ss е значително повишен спрямо C_{max}ss (37,2 % срещу 11,1% за доза от 24 mg). Заявителят обяснява, че IS-CV от проучванията с една доза е взет предвид при изчисление на размера на изследваната група в проучването с прием на множество дози, и че проучването не е предвидено за по-висок IS-CV на C_{min}ss. Въпреки това CHMP отбелязва, че тъй като проучването не е с репликативен дизайн, IS-CV може всъщност да включва и разлики между продуктите и да не е истински интра-субектен коефициент на вариация. Поради това, високият коефициент на вариация може само да отразява достатъчно голяма разлика в представянето на сравняваните продукти. Също така е отбелязано, че IS-CV не е толкова висок за дозите от 8 mg и 16 mg (18 % и 25 %).

CHMP изисква от заявителя да представи обосновка за избора на метод за изчисление на C_{min} в проучването с равновесно състояние и да обсъди коя дефиниция на C_{min} най-добре ще отрази характеристиките на удължено освобождаване на продукта и ще позволи откриване на възможни разлики в изследвания и референтния продукт.

Обсъдени са три дефиниции на C_{min}:

- 1) **C_{min}ss** определена като най-малката концентрация по кривата концентрация-време в стабилното състояние в рамките на един дозов интервал, включително стойността на концентрацията преди приема на дозата.
- 2) C_{min}ss определена като концентрацията непосредствено преди четвъртата доза (**C_{pd}**)
- 3) C_{min}ss определена като концентрацията 24 часа след четвъртата доза непосредствено преди приложението на следващата доза (**C_{trough}**)

Вземайки предвид всички представени аргументи, CHMP се съгласява, че първоначално определените стойности за C_{min}ss в достатъчна степен описват характеристиките на освобождаване на продукта в тази ситуация. Въпреки това нито един от 90 % доверителен интервал за този параметър не е в границите на ограниченията за биоеквивалентност.

Също така от CHMP е отбелязано, че описателните данни за C_{min} вече са били докладвани в началото. Както е видно от протокола, C_{min} (определена като минималната лекарствена концентрация в дозовия интервал) е предварително определена като вторичен параметър (описателна статистика) и описателни данни за C_{min} вече са били докладвани в първоначално подадените документи. Ясно е, че начинът за изчисляване на C_{min} като C_{min}ss първоначално е предпочитан и описателни статистически данни за този параметър са подадени в крайния доклад от проучването. Двата други начина за изчисляване на (C_{pd} и C_{trough}) са проведени post hoc, след като става ясно, че предварително определените C_{min}ss данни не водят до приемлив 90 % доверителен интервал.

CHMP се съгласява, че въпреки че към настоящия момент няма изрична препоръка за изчисляване на C_{min} за продукти с удължено освобождаване, препоръки, свързани с продукти с незабавно освобождаване, не могат да бъдат екстраполирани за продукти с удължено освобождаване, които се различават от продукти с незабавно освобождаване по отношение на формата на фармакокинетичните показатели. Отбелязано е, че докато C_{min} и C_{trough} би трябвало да бъдат еднакви за продукти с незабавно освобождаване, те обикновено се различават при продукти с удължено освобождаване. В случая на лекарствени форми с удължено освобождаване, C_{min} обикновено е по-малка от C_{trough}. Освен това, както е споменато по-горе, определенията за C_{pd} и C_{trough} всъщност се приемат post hoc, като така внасят неприемливи нива на грешка.

Освен това, събирането на концентрациите преди прием на доза (C_{min}) в проучване в равновесно състояние на ден 10/11/12 като доказателство за биоеквивалентност вместо стандартните несборни данни (репликативен дизайн), не се смята за приемливо от CHMP.

Заявителят също така твърди, че %PTF е всъщност по-добър параметър за оценка на продукти с удължено освобождаване. Въпреки това CHMP посочва точка 5 на настоящите „Насоки за лекарствени форми с изменено освобождаване и перорално приложение, и лекарствени форми с трансдермално приложение“ (CPMP/EWP/280/96 изменена) на CPMP, в които е посочено, че следното важи за проучването в равновесно състояние:

„Оценката на биоеквивалентността ще се основава на AUC_т, C_{max} и C_{min} , като се прилагат сходни статистически процедури с тези при лекарствени форми с незабавно освобождаване.“

CHMP е на мнение, че изискванията от тези насоки са ясни и те се основават на принципа, че използването на произведен параметър (като %PTF) за фармакокинетична оценка намалява чувствителността за откриване на разлики между продуктите.

Представените резултати от проучванията с единична доза, множество дози или равновесно състояние показват, че стойностите на C_{min} след прием на изследвания продукт са значително по-малки в сравнение с референтния продукт. Това е продукт, който цели да има характеристики на удължено освобождаване и поради това поддържането на достатъчни нива в плазмата е сред главните параметри, свързани с фармацевтичната форма, за която се кандидатства. Ако стойностите на C_{min} след прием на изследвания продукт имат по-голяма склонност за понижаване в сравнение с тези след прием на референтния продукт, може да се очаква по-ниска клинична ефективност на изследвания продукт.

CHMP е на мнение, че C_{min} е важен параметър за оценка, особено в проучвания за биоеквивалентност с прием на множество дози и че доказването на биоеквивалентност е от първостепенно значение. В допълнение, CHMP се съгласява, че методът за анализ трябва да бъде ясно означен в протокола и поради това *post hoc* изчисления за C_{pd} и C_{trough} са неприемливи.

В допълнение CHMP също така е на мнение, че за инхибитори на холинестеразата като галантамин, връзката между приложената доза и терапевтичния ефект не е напълно ясна и по тази причина се смята, че резултатите от проучвания за биоеквивалентност са от основно значение за това заявление.

CHMP заключава, че не е доказана биоеквивалентност и че фармакокинетичните характеристики предполагат по-лошо представяне на Galantamine STADA капсули с удължено освобождаване в сравнение с референтния продукт.

Поради това CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск за Galantamine STADA е отрицателно и че не трябва да се издава разрешение за употреба.

Основания за отказ

Като се има предвид, че

- Биеквивалентността не е доказана в достатъчна степен в проучвания с прием на множество дози.
- Поради това съотношението полза/риск не е положително.

CHMP препоръчва отказ за издаването на разрешение за употреба за Galantamine STADA и свързани с него имена (вж. Приложение I).