

## **Příloha I**

***Seznam názvů, lékových forem, síly léčivých přípravků, způsobů podání, žadatelů v členských státech***

<b><u>Členský stát EU/EHP</u></b>	<b><u>Žadatel</u></b>	<b><u>Smyslený název Název</u></b>	<b><u>Koncentrace</u></b>	<b><u>Léková forma</u></b>	<b><u>Způsob podání</u></b>
Rakousko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Rakousko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Rakousko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Česká republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Česká republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Česká republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Dánsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Dánsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Žadatel</b>	<b>Smyslený název Název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Dánsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Finsko	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Finsko	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Finsko	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Irsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged- release tablets	8 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Irsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged- release tablets	16 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Irsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged- release tablets	24 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Portugalsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Portugalsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Portugalsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Žadatel</b>	<b>Smyslený název Název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Slovenská republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predíženým uvolňováním	8 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Slovenská republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predíženým uvolňováním	16 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Slovenská republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predíženým uvolňováním	24 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Španělsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Španělsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Španělsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

## **Příloha II**

### ***Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí***

## Vědecké závěry

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Galantamine STADA a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

- Otázky bioekvivalence

Tento postup se týká hybridní žádosti (předložené dle čl. 10. odst. 3. směrnice 2001/83/ES) pro přípravek s obsahem galantaminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním. Referenčním léčivým přípravkem je přípravek Reminyl 8 mg/16 mg a 24 mg ve formě tobolek s prodlouženým uvolňováním.

Léčivá látka galantamin je terciární alkaloid, který účinkuje jako selektivní, kompetitivní a reversibilní inhibitor enzymu acetylcholinesterázy (AChE). Galantamin je určen pro léčbu příznaků mírné až středně závažné demence Alzheimerova typu.

K posouzení bioekvivalence přípravku Galantamine STADA ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a referenčního léčivého přípravku Reminyl, tobolky s prodlouženým uvolňováním, byly provedeny tři studie s jednorázovou dávkou a jedna studie v ustáleném stavu.

V případě tří studií s jednorázovou dávkou (použitá síla přípravku byla 8 a 16 mg) se jednalo o:

- studii s jednorázovou dávkou o velikosti 8 mg v podmínkách podávání přípravku na lačno
- studii s jednorázovou dávkou o velikosti 16 mg v podmínkách podávání přípravku na lačno
- studii s jednorázovou dávkou o velikosti 16 mg podanou po jídle s vysokým obsahem tuku

Studie s jednorázovou dávkou o síle 8 mg a 16 mg dané lékové formy prokázaly bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem Reminyl (jednou denně). Rozmezí bioekvivalence se pohybovalo mezi 90–111 % jak pro AUC<sub>t</sub>, tak pro C<sub>max</sub>, což představuje ještě těsnější rozpětí, než je konvenční rozmezí bioekvivalence (80–125 %). Ve shodném rozmezí se pohybovalo také t<sub>max</sub> obou léčivých přípravků.

Studie s jednorázovou dávkou galantaminu o velikosti 24 mg nebyla považována za eticky únosnou, neboť tak vysoká dávka se pacientům nepodává jako první dávka. Vzhledem ke špatné snášenlivosti galantaminu u pacientů i u zdravých dobrovolníků byla studie s jednorázovou dávkou 24 mg považována za přijatelnou v rámci provedení studie s více dávkami:

- studie v ustáleném stavu s nejvyšší silou přípravku (24 mg) podanou po postupném zvyšování dávky (8 mg a 16 mg podávaných během 4 dnů, vždy po lehkém jídle)

Primární parametry v protokolu studie s více dávkami představovaly C<sub>maxss</sub> a AUC<sub>T</sub> po podání dávky 24mg. Jejich bioekvivalence se pohybovala v konvenčním rozmezí bioekvivalence. C<sub>minss</sub> nebyla navržena jako primární farmakokinetický parametr. C<sub>minss</sub>, kolísání mezi vrcholovými a údolními plasmatickými koncentracemi (*peak-through fluctuation*, PTF) a rovněž všechny farmakokinetické parametry obou dalších dávkových sil představovaly sekundární parametry.

Návrh studie s více dávkami měl odrážet klinickou situaci prostřednictvím zvyšování všech tří dávek. V této studii byla splněna všechna kritéria bioekvivalence s výjimkou C<sub>min</sub>, kterou žadatel původně vypočítal jako nejnižší hodnotu zaznamenanou během 24 hodin rovnovážného stavu.

Žadatel navíc doložil jako podpůrné údaje hodnoty kolísání mezi vrcholovými a údolními plasmatickými koncentracemi (% PTF) pro všechny tři dávkové síly a analýzu na základě opakovaných měření C<sub>min</sub> pd ve dnech 10, 11 a 12 (tzn. pro dávku 24 mg) ve studii s více dávkami.

Intraindividuální variační koeficient (IS-CV) parametru  $C_{minss}$  byl v porovnání s  $C_{maxss}$  významně vyšší (37,2 % oproti 11,1 % pro sílu 24 mg). Žadatel vysvětlil, že při výpočtu velikosti vzorku pro studii s více dávkami zohlednil IS-CV studií s jednorázovou dávkou. Dle žadatele nebyla studie zaměřena na vyšší hodnotu IS-CV parametru  $C_{minss}$ . Výbor CHMP ovšem poznamenal, že IS-CV může ve skutečnosti zahrnovat také rozdíly mezi léčivými přípravky, a není tedy opravdovým intraindividuálním CV, protože studie neměla opakovaný návrh (replicate design). Vysoký CV může tudíž představovat pouze dostatečně velký rozdíl v účinnosti porovnávaných léčivých přípravků. Rovněž poznamenal, že pro síly 8 mg a 16 mg nebyl IS-CV tak vysoký (18 % a 25 %).

Výbor CHMP požádal žadatele o poskytnutí zdůvodnění výběru metody pro výpočet  $C_{min}$  ve studii v ustáleném stavu. Výbor také požádal o projednání, která z definic  $C_{min}$  by nejlépe odrážela vlastnosti prodlouženého uvolňování u léčivého přípravku a umožňovala odhalení možných odlišností mezi testovaným a referenčním léčivým přípravkem.

Diskutovalo se o třech definicích  $C_{min}$ :

- 1)  **$C_{minss}$**  definovaná jako nejnižší koncentrace na časové křivce koncentrace během ustáleného stavu v rámci jednoho dávkovacího intervalu včetně koncentrace před podáním dávky
- 2)  $C_{minss}$  definovaná jako koncentrace bezprostředně před podáním 4. Dávky (**Cpd**)
- 3)  $C_{minss}$  definovaná jako koncentrace 24 hodin po podání 4. dávky, bezprostředně před okamžikem podání další dávky (**Ctrough**)

Výbor CHMP vzal v úvahu všechny předložené argumenty a souhlasil s tím, že původně navržené hodnoty  $C_{minss}$  nejhodněji popisují vlastnosti uvolňování léčivého přípravku v dané situaci. Žádná hodnota z 90% CI pro tento parametr však nespĺňuje standardní bioekvivalenční limity.

Výbor CHMP současně konstatoval, že popisné údaje o  $C_{min}$  byly již poskytnuty, neboť jak vyplývá z protokolu,  $C_{min}$  (definovaná jako minimální koncentrace léku během dávkovacího intervalu) představovala předem definovaný sekundární parametr (popisná statistika) a popisné údaje o  $C_{min}$  byly zahrnuty už v původně předložených dokumentech. Jasně se ukázalo, že se nejprve upřednostňoval způsob výpočtu  $C_{min}$  jako  $C_{minss}$ , a popisná statistika pro tento ukazatel byla poskytnuta v konečné zprávě o studii. Když bylo zřejmé, že předem navržené údaje o  $C_{minss}$  nebudou dosahovat přijatelného 90% CI, došlo post hoc k použití dalších dvou způsobů výpočtu (Cpd a Ctrough).

Výbor CHMP souhlasil, že ačkoliv momentálně neexistují žádná výslovná doporučení pro výpočet  $C_{min}$  u léčivých přípravků s prodlouženým uvolňováním, není současně možné uplatňovat na tyto léčivé přípravky doporučení týkající se léčivých přípravků s okamžitým uvolňováním, neboť se oba druhy léčivých přípravků navzájem liší tvarem svého farmakokinetického profilu. Bylo uvedeno, že zatímco u léčivých přípravků s okamžitým uvolňováním by měly  $C_{min}$  a Ctrough být shodné, u léčivých přípravků s prodlouženým uvolňováním se obvykle liší, neboť  $C_{min}$  bývá obvykle nižší než Ctrough. Navíc, jak bylo již zmíněno, jsou Cpd a Ctrough skutečně považovány za definice post hoc, což vede k nepřijatelné míře zkreslení.

Výbor CHMP současně nepovažoval soubor údajů o koncentracích před podáním dávky ( $C_{min}$ ) u studie v ustáleném stavu během dnů 10/11/12 za přijatelný důkaz bioekvivalence, namísto běžných nesloučených údajů (při použití opakovaného návrhu, tzv. *replicate design*).

Ačkoliv žadatel namítal, že % PTF je ve skutečnosti lepším ukazatelem pro posouzení léčivých přípravků s prodlouženým uvolňováním, výbor CHMP zdůraznil oddíl 5 stávajících Pokynů výboru CPMP pro orální a transdermální lékové formy s řízeným uvolňováním (CPMP/EWP/280/96 corr), podle kterého pro studie v ustáleném stavu platí, že:

„Posouzení bioekvivalence je založeno na posouzení AUC<sub>T</sub>, C<sub>max</sub> a C<sub>min</sub> za použití obdobných statistických postupů jako v případě lékových forem s okamžitým uvolňováním.“

Z perspektivy výboru CHMP jsou požadavky těchto pokynů jasné a založené na principu, že použití odvozených parametrů (jako je % PTF) pro účely posuzování farmakokinetiky snižuje citlivost detekce možných rozdílů mezi léčivými přípravky.

Předložené výsledky jediné studie v ustáleném stavu s více dávkami prokázaly, že hodnoty C<sub>min</sub> dosahované testovaným léčivým přípravkem jsou v porovnání s referenčním léčivým přípravkem s velkou pravděpodobností podstatně nižší. Od tohoto léčivého přípravku se ovšem očekávají vlastnosti prodlouženého uvolňování, a tudíž je udržení dostatečné plasmatické hladiny léčivé látky jedním z hlavních parametrů, které s danou lékovou formou souvisí. Pokud budou hodnoty C<sub>min</sub> testovaného léčivého přípravku klesat více než hodnoty referenčního léčivého přípravku, lze očekávat též nižší klinickou účinnost testovaného léčivého přípravku.

Výbor CHMP zastával stanovisko, že C<sub>min</sub> je významným hodnotícím ukazatelem, především v bioekvivalenčních studiích s více dávkami, a že prokázání bioekvivalence je přitom prvořadým cílem. Současně výbor CHMP souhlasil, že metoda rozboru měla být jasně vymezena již v protokolu a že post hoc výpočty C<sub>pd</sub> a C<sub>trough</sub> byly tudíž nepřijatelné.

Dle výboru CHMP není v případě inhibitorů cholinesterázy, jako je galantamin, dostatečně jasný vztah mezi podanou dávkou a léčebným účinkem. Proto mají výsledky bioekvivalenčních studií pro tuto žádost prvořadou důležitost.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že u přípravku Galantamine STADA tobolky s prodlouženým uvolňováním nebyla prokázána bioekvivalence a že farmakokinetické vlastnosti tohoto přípravku naznačují jeho nižší účinnost v porovnání s referenčním léčivým přípravkem.

Výbor CHMP byl tedy názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Galantamine STADA je nepříznivý a že by proto nemělo být uděleno rozhodnutí o registraci.



## **Zdůvodnění zamítnutí**

Vzhledem k tomu, že

- ve studii s více dávkami nebyla bioekvivalence dostatečně prokázána,
- poměr přínosů a rizik tudíž není příznivý

doporučil výbor CHMP zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci přípravku Galantamine a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I).