

Bilag I

Liste over lægemidlets navne, lægemiddelformer, styrker, indgivelsesvej og ansøgere i medlemsstaterne

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Østrig	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Østrig	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Danmark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Danmark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Depottablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Danmark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Irland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Irland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Irland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Depottablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovakiet	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	8 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Slovakiet	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	16 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Slovakiet	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	24 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Spanien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Spanien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Spanien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Depottablet	Oral anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Galantamin STADA og relaterede navne (se bilag I)

- Bioækvivalensproblemer

Denne procedure vedrører en hybridansøgning (indgivet i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer) for depottabletter, som indeholder galantamin. Referencelægemidlet er Reminyl 8 mg, 16 mg og 24 mg i form af depotkapsler.

Det aktive stof galantamin er en tertiær alkaloid, som er en selektiv, kompetitiv og reversibel acetylcholinesterasehæmmer (AChE). Det er indiceret til symptomatisk behandling af mild til moderat alvorlig demens af Alzheimer-typen.

Der er blevet foretaget tre enkeltdosisundersøgelser og en steady state-undersøgelse for at fastlægge bioækvivalensen for Galantamin STADA depottabletter sammenlignet med referencelægemidlet Reminyl depotkapsler.

De tre enkeltdosisundersøgelser blev foretaget ved hjælp af 8 mg- og 16 mg-styrkerne:

- En enkeltdosisundersøgelse med 8 mg-dosen i fastende tilstand
- En enkeltdosisundersøgelse med 16 mg-dosen i fastende tilstand
- En enkeltdosisundersøgelse med 16 mg-dosen efter et fedtrigt måltid.

Enkeltdosisundersøgelserne med 8 mg- og 16 mg-formuleringerne viste bioækvivalens med referencelægemidlet Reminyl (taget én gang om dagen), ikke kun inden for det konventionelle bioækvivalensinterval på 80-125 %, men også inden for et endnu snævrere interval på 90-111 % for både AUC_t og C_{max}. Desuden lå t_{max} i det samme interval for begge lægemidler.

En enkeltdosisundersøgelse med galantamin 24 mg blev ikke anset for etisk acceptabel, eftersom en sådan dosis ikke gives til patienterne som startdosis. En enkeltdosisundersøgelse med 24 mg blev anset for acceptabel som følge af galantamins ringe tolerabilitet hos patienterne og hos sunde frivillige, under forudsætning af at der blev foretaget følgende flerdosisundersøgelse, som omfattede 24 mg-dosen:

- En steady state-undersøgelse med den højeste styrke (24 mg) efter en gradvis dosisøgning (8 mg og 16 mg i 4 dage hver med indgivelse efter et let måltid).

I undersøgelsesprotokollen for flerdosisundersøgelsen blev AUC_T og C_{maxss} efter 24 mg-dosen foreslået som de primære parametre (for hvilke bioækvivalensen lå inden for det konventionelle bioækvivalensinterval), mens C_{minss} ikke var defineret som et primært farmakokinetisk parameter. C_{minss} og PTF (peak-trough fluctuation) blev anset for at være sekundære parametre ligesom alle farmakokinetiske parametre for de to andre doseringsstyrker.

Flerdosisundersøgelsen var designet til at afspejle de kliniske tilstande ved hjælp af en optitrering af alle tre doser. Alle bioækvivalenskræterier blev opfyldt i denne undersøgelse, undtagen for C_{min}, som ansøgeren oprindeligt beregnede som den minimumsværdi, der blev registreret i 24 timer ved steady state.

Som underbyggende data fremlagde ansøgeren desuden PTF-værdierne (%PTF) for alle tre styrker og en analyse, hvor der var anvendt gentagne målinger af C_{min} på dag 10, 11 og 12 (dvs. for 24 mg-dosen) i flerdosisundersøgelsen.

Cminss' variationskoefficient for de enkelte deltagere i undersøgelsen (IS-CV) viste sig at være markant højere sammenlignet med Cmaxss (37,2 % sammenlignet med 11,1 % for 24 mg-styrken). Ansøgeren forklarede, at IS-CV i enkelt dosisundersøgelserne var blevet taget i betragtning ved prøvestørrelsesberegningen for flerdosisundersøgelsen, og at undersøgelsen ikke tog sigte på en højere IS-CV for Cminss. CHMP bemærkede dog, at eftersom det ikke var en undersøgelse med gentagelser, kan IS-CV reelt også omfatte forskelle mellem lægemidlerne, hvilket indebærer, at det ikke er en egentlig variationskoefficient for de enkelte deltagere i undersøgelsen. Den høje variationskoefficient kan således bare afspejle en tilstrækkeligt stor forskel mellem de sammenlignede lægemidlers ydeevne. Det blev ligeledes bemærket, at IS-CV ikke var lige så høj for 8 mg- og 16 mg-styrkerne (18 % og 25 %).

CHMP bad ansøgeren om at give en begrundelse for valget af metode for Cmin-beregningen i steady state-undersøgelsen og ligeledes om at gøre rede for, hvilken definition af Cmin der bedst ville afspejle lægemidlets depotkarakteristika og gøre det muligt at opdage eventuelle forskelle mellem testlægemiddel og referencelægemiddel.

Der blev redegjort for tre definitioner af Cmin:

- 1) **Cminss** defineret som den laveste koncentration på en koncentration/tid-kurve ved steady state inden for et dosisinterval, der omfatter førdosiskoncentrationsværdien.
- 2) Cminss defineret som koncentrationen umiddelbart før den fjerde dosis (**Cpd**).
- 3) Cminss defineret som koncentrationen 24 timer efter den fjerde dosis og umiddelbart inden næste dosis skal indgives (**Ctrough**).

CHMP tog alle de fremførte argumenter i betragtning og var enig i, at de oprindeligt præspecificerede Cminss-værdier var de mest velegnede til at beskrive depotkarakteristikaene for lægemidlet i denne situation. Der er dog ingen af 90 %-CI'erne for dette parameter, som passer ind i standardkriterierne for bioækvivalens.

CHMP bemærkede ligeledes, at beskrivende Cmin-data allerede var blevet indberettet i starten. Som det fremgik af protokollen, var Cmin (defineret som den laveste lægemiddelkoncentration i dosisintervallet) præspecificeret som sekundært parameter (beskrivende statistik), og beskrivende Cmin-data var allerede blevet indberettet i forbindelse med den første indsendelse. Det stod klart, at måden at beregne Cmin som Cminss på oprindeligt blev foretrukket, og der blev indsendt beskrivende statistikker for dette parameter i den endelige undersøgelsesrapport. De to andre beregningsmåder (Cpd og Ctrough) blev anvendt efterfølgende, da det viste sig, at de præspecificerede Cminss-data ikke resulterede i en acceptabel 90 %-CI.

CHMP var enig i, at selv om der på nuværende tidspunkt ikke er nogen udtrykkelige anbefalinger for beregningen af Cmin for depotlægemidler, kan anbefalingerne i forbindelse med lægemidler med umiddelbar frigivelse ikke ekstrapoleres til depotlægemidler, som er forskellige fra lægemidler med umiddelbar frigivelse, når det gælder den farmakokinetiske profil. Det blev bemærket, at mens Cmin og Ctrough burde være det samme for lægemidler med umiddelbar frigivelse, er de som regel forskellige for depotlægemidler. Såfremt der er tale om depotformuleringer, er Cmin sædvanligvis lavere end Ctrough. Som nævnt før tages Cpd- og Ctrough-definitionerne i betragtning efterfølgende, hvilket giver et uacceptabelt skævvridningsniveau.

Desuden var CHMP af den opfattelse, at pooling af førdosiskoncentrationerne (Cmin) i steady state-undersøgelsen på dag 10, 11 og 12 ikke var acceptabel som et bevis for bioækvivalens i stedet for ikke-pooled data (undersøgelse med gentagelser).

Ansøgeren fremførte ligeledes, at %PTF faktisk er et bedre parameter for vurderingen af depotlægemidler. CHMP henviste dog til punkt 5 i CHMP's gældende "Note for Guidance on Modified

Release Oral and Transdermal Dosage Forms" (CPMP/EWP/280/96 corr), hvor der står, at følgende gælder for steady state-undersøgelsen:

"Vurderingen af bioækvivalens vil være baseret på AUC_T, C_{max} og C_{min}, idet der anvendes de samme statistiske procedurer som for formuleringer med umiddelbar frigivelse."

CHMP var af den opfattelse, at kravene i disse retningslinjer er klare, og de er baseret på princippet om, at brugen af et afledt parameter (såsom %PTF) til den farmakokinetiske vurdering mindsker muligheden for at opdage en eventuel forskel mellem lægemidlerne.

De fremlagte resultater af den enkelte steady state-flerdosisundersøgelse viste, at C_{min}-værdierne efter testlægemidlet sandsynligvis er væsentligt lavere sammenlignet med referencelægemidlet. Det er et lægemiddel, som skal have depotkarakteristika, og derfor er fastholdelsen af tilstrækkelige plasmaniveauer et af de vigtigste parametre i forbindelse med den lægemiddelform, der er genstand for ansøgningen. Hvis testlægemidlets C_{min}-værdier har en tendens til at falde mere end i et referencelægemiddel, kan man ligeledes forvente, at testlægemidlet har en ringere klinisk virkning.

CHMP var af den opfattelse, at C_{min} anses for at være et vigtigt vurderingsparameter, navnlig i flerdosisundersøgelserne af bioækvivalens, og at påvisningen af bioækvivalens er af yderste vigtighed. CHMP var ligeledes enig i, at analysemetoden skulle have været klart angivet i protokollen, og at post hoc-beregningerne af C_{pd} og C_{trough} derfor ikke var acceptable.

Desuden var CHMP af den opfattelse, at når det gælder cholinesterasehæmmere som galantamin, er forholdet mellem den indgivne dosis og den terapeutiske effekt ikke fuldstændigt klart. Derfor anses resultaterne af bioækvivalensundersøgelserne for at være af yderste vigtighed i denne ansøgning.

CHMP konkluderede, at der ikke var påvist bioækvivalens, og at de farmakokinetiske egenskaber tyder på, at Galantamin STADA depotkapsler er mindre effektive end referenceproduktet.

CHMP var således af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet for Galantamin STADA er negativt, og at der derfor ikke bør udstedes markedsføringstilladelse.

Begrundelser for afslag

Ud fra følgende betragtninger:

- Der er ikke i tilstrækkelig grad blevet påvist bioækvivalens i flerdosisundersøgelsen.
- Derfor er risk/benefit-forholdet ikke positivt.

anbefalede CHMP afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Galantamin og relaterede navne (se bilag I).