

## **Anhang I**

*Verzeichnis der Bezeichnungen, der Darreichungsformen, der Stärken der Arzneimittel, der Arten der Anwendung und der Antragsteller in den Mitgliedstaaten*

| <u>Mitgliedstaat<br/>EU/EWR</u> | <u>Antragsteller</u>   | <u>Phantasiebezeichnung<br/>Name</u>      | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der Anwendung</u> |
|---------------------------------|--|---|---------------|-------------------------|--------------------------|
| Österreich                      | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamin STADA 8 mg<br>Retardtabletten  | 8 mg          | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Österreich                      | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamin STADA 16 mg<br>Retardtabletten | 16 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Österreich                      | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamin STADA 24 mg<br>Retardtabletten | 24 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Tschechische<br>Republik        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALASTAD 8 mg                             | 8 mg          | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Tschechische<br>Republik        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALASTAD 16 mg                            | 16 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Tschechische<br>Republik        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALASTAD 24 mg                            | 24 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Dänemark                        | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria                                    | Galantamin STADA                          | 8 mg          | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Dänemark                        | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria                                    | Galantamin STADA                          | 16 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |

| <u>Mitgliedstaat<br/>EU/EWR</u> | <u>Antragsteller</u>   | <u>Phantasiebezeichnung<br/>Name</u>            | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der Anwendung</u> |
|---------------------------------|--|---|---------------|-------------------------|--------------------------|
| Dänemark                        | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | Galantamin STADA                                | 24 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Finnland                        | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastraße 2-18<br>61118 Bad Vilbel<br>Germany | Galantamine Stada                               | 8 mg          | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Finnland                        | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastraße 2-18<br>61118 Bad Vilbel<br>Germany | Galantamine Stada                               | 16 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Finnland                        | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastraße 2-18<br>61118 Bad Vilbel<br>Germany | Galantamine Stada                               | 24 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Irland                          | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | GALANTAX XL 8 mg prolonged-<br>release tablets  | 8 mg          | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Irland                          | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | GALANTAX XL 16 mg prolonged-<br>release tablets | 16 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Irland                          | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | GALANTAX XL 24 mg prolonged-<br>release tablets | 24 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Portugal                        | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | Galantamina Ciclum                              | 8 mg          | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Portugal                        | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | Galantamina Ciclum                              | 16 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Portugal                        | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | Galantamina Ciclum                              | 24 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |

| <u>Mitgliedstaat<br/>EU/EWR</u> | <u>Antragsteller</u>   | <u>Phantasiebezeichnung<br/>Name</u>                                      | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der Anwendung</u> |
|---------------------------------|--|---|---------------|-------------------------|--------------------------|
| Slowakei                        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamine Tiefenbacher 8 mg<br>tablety s predĺženým<br>uvolňovaním      | 8 mg          | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Slowakei                        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamine Tiefenbacher 16 mg<br>tablety s predĺženým<br>uvolňovaním     | 16 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Slowakei                        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamine Tiefenbacher 24 mg<br>tablety s predĺženým<br>uvolňovaním     | 24 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Spanien                         | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALANTAMINA Tiefenbacher 8<br>mg comprimidos de liberación<br>prolongada  | 8 mg          | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Spanien                         | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALANTAMINA Tiefenbacher 16<br>mg comprimidos de liberación<br>prolongada | 16 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |
| Spanien                         | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALANTAMINA Tiefenbacher 24<br>mg comprimidos de liberación<br>prolongada | 24 mg         | Retardtablette          | zum Einnehmen            |

## **Anhang II**

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung*

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Galantamin STADA und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

- Bioäquivalenz

Dieses Verfahren betrifft einen Hybridantrag (nach Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung) für Galantamin enthaltende Retardtabletten. Das Referenzarzneimittel ist Reminyl 8 mg/16 mg und 24 mg in Form von Retardkapseln.

Der Wirkstoff Galantamin, ein tertiäres Alkaloid, ist ein selektiver, kompetitiver und reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase (AChE). Er ist für die symptomatische Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ angezeigt.

Drei Einzeldosisstudien und eine Steady-State-Studie wurden durchgeführt, um die Bioäquivalenz der Retardtabletten Galantamin STADA und des Referenzarzneimittels Reminyl Retardkapseln nachzuweisen.

Die drei Einzeldosisstudien wurden mit den Stärken 8 mg und 16 mg durchgeführt:

- Eine Einzeldosisstudie mit der 8 mg-Dosis unter Nüchternbedingungen
- Eine Einzeldosisstudie mit der 16 mg-Dosis unter Nüchternbedingungen
- Eine Einzeldosisstudie mit der 16 mg-Dosis nach einer fettreichen Mahlzeit

Die Einzeldosisstudien mit den 8 mg- und 16 mg-Formulierungen belegten die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel Reminyl (einmal täglich), nicht nur im konventionellen Bioäquivalenzbereich von 80-125 %, sondern in einem noch engeren Bereich von 90-111 % für AUC<sub>t</sub> und C<sub>max</sub>. Darüber hinaus lag t<sub>max</sub> bei beiden Arzneimitteln in demselben Bereich.

Eine Einzeldosisstudie mit Galantamin 24 mg wurde als ethisch nicht vertretbar betrachtet, da eine solche Dosis den Patienten nicht als erste Dosis verabreicht wird. Eine Einzeldosisstudie mit 24 mg wurde aufgrund der schlechten Verträglichkeit von Galantamin bei Patienten und gesunden freiwilligen Probanden als akzeptabel betrachtet, sofern die folgende Mehrfachdosisstudie, die die 24 mg-Dosis beinhaltete, durchgeführt wurde:

- Eine Steady-State-Studie mit der höchsten Stärke (24 mg) nach schrittweiser Dosiserhöhung (8 mg und 16 mg für je 4 Tage mit Gabe nach einer leichten Mahlzeit).

Im Studienplan der Mehrfachdosisstudie wurden AUC<sub>t</sub> und C<sub>maxss</sub> nach der 24 mg-Dosis als primäre Parameter vorgeschlagen (für die die Bioäquivalenz im konventionellen Bioäquivalenzbereich gezeigt wurde), während C<sub>minss</sub> nicht als primärer pharmakokinetischer Parameter definiert war. C<sub>minss</sub> und Peak-Trough-Fluktuation (PTF) wurden ebenso wie alle pharmakokinetischen Parameter für die anderen beiden Dosisstärken als sekundäre Parameter betrachtet.

Das Design der Mehrfachdosisstudie sollte durch Auftitration aller drei Dosen die klinischen Bedingungen widerspiegeln. Alle Bioäquivalenzkriterien wurden in dieser Studie erfüllt, mit Ausnahme von C<sub>min</sub>, das der Antragsteller ursprünglich als gemessener Mindestwert im Verlauf von 24 Stunden im Steady State berechnete.

Als unterstützende Daten legte der Antragsteller zusätzlich die Werte der prozentualen Peak-Trough-Fluktuation (%-PTF) für alle drei Stärken sowie eine Analyse wiederholter Messungen von C<sub>min</sub> p<sub>d</sub> an den Tagen 10, 11 und 12 (d. h. bei der 24 mg-Dosis) der Mehrfachdosisstudie vor.

Der intraindividuelle Variationskoeffizient (IS-CV) von  $C_{minss}$  erwies sich als deutlich höher im Vergleich zu  $C_{maxss}$  (37,2 % vs. 11,1 % für die 24 mg-Stärke). Der Antragsteller erklärte, dass der IS-CV der Einzeldosisstudien bei der Berechnung der Stichprobengröße für die Mehrfachdosisstudie berücksichtigt worden war und dass die Studie keine ausreichende Teststärke für den höheren IS-CV von  $C_{minss}$  hatte. Der CHMP wies jedoch darauf hin, dass der IS-CV in Wirklichkeit auch Unterschiede zwischen den Arzneimitteln beinhalten könnte und kein echter intraindividueller Variationskoeffizient ist, da die Studie kein replikatives Design hatte. Der hohe Variationskoeffizient könnte daher einfach nur einen hinreichend großen Unterschied zwischen der Wirksamkeit der verglichenen Arzneimittel widerspiegeln. Außerdem wurde festgestellt, dass der IS-CV für die 8 mg- und 16 mg-Stärken nicht so hoch war (18 % bzw. 25 %).

Der Antragsteller wurde vom CHMP aufgefordert, eine Begründung für die Wahl der Methode für die  $C_{min}$ -Berechnung in der Steady-State-Studie vorzulegen und zu erörtern, welche Definition von  $C_{min}$  den Retard-Eigenschaften des Arzneimittels am besten entsprechen und den Nachweis möglicher Unterschiede zwischen dem Prüf- und dem Referenzarzneimittel ermöglichen würde.

Drei Definitionen von  $C_{min}$  wurden erörtert:

- 1)  **$C_{minss}$**  definiert als die niedrigste Konzentration auf einer Konzentration-Zeit-Kurve im Steady State innerhalb eines Dosierungsintervalls, das den Konzentrationswert vor der Dosisgabe einschließt.
- 2)  $C_{minss}$  definiert als die Konzentration unmittelbar vor der 4. Dosis (**Cpd**).
- 3)  $C_{minss}$  definiert als die Konzentration 24 h nach der 4. Dosis, unmittelbar bevor die nächste Dosis verabreicht würde (**Ctrough**).

Unter Berücksichtigung aller vorgebrachten Argumente war sich der CHMP einig, dass die ursprünglich vorgegebenen  $C_{minss}$ -Werte die Freisetzungseigenschaften des Arzneimittels in dieser Situation am besten beschrieben. Keines der 90 % KI für diesen Parameter liegt jedoch innerhalb der Standardgrenzen für die Bioäquivalenz.

Außerdem stellte der CHMP fest, dass beschreibende  $C_{min}$ -Daten bereits anfänglich angegeben worden waren. Wie aus dem Prüfplan hervorgeht, war  $C_{min}$  (definiert als die niedrigste Wirkstoffkonzentration innerhalb des Dosierungsintervalls) als sekundärer Parameter (beschreibende Statistik) vorgegeben, und die beschreibenden  $C_{min}$ -Daten waren bereits im ursprünglich eingereichten Antrag angegeben worden. Es war klar, dass ursprünglich die Berechnung von  $C_{min}$  als  $C_{minss}$  bevorzugt wurde, und beschreibende statistische Maßzahlen für diesen Parameter wurden im Studienabschlussbericht vorgelegt. Die beiden anderen Arten der Berechnung (Cpd und Ctrough) wurden post hoc durchgeführt, nachdem sich gezeigt hatte, dass die vorgegebenen  $C_{minss}$ -Daten kein akzeptables 90 % KI ergaben.

Der CHMP war sich einig, dass es zwar zurzeit keine ausdrückliche Empfehlung für die Berechnung von  $C_{min}$  für Retardarzneimittel gibt, die Empfehlungen für Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung jedoch nicht auf Retardarzneimittel extrapoliert werden können, da diese sich in Bezug auf die Form des pharmakokinetischen Profils von Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung unterscheiden. Es wurde festgestellt, dass  $C_{min}$  und Ctrough bei Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung identisch sein sollten, sich bei Retardarzneimitteln jedoch normalerweise unterscheiden. Bei Retardformulierungen ist  $C_{min}$  gewöhnlich niedriger als Ctrough. Darüber hinaus werden, wie bereits erwähnt, die Cpd- und Ctrough-Definitionen tatsächlich post hoc berücksichtigt, wodurch eine unzulässige Verzerrung erfolgt.

Darüber hinaus hielt der CHMP die Zusammenfassung der Konzentrationen vor der Dosisgabe ( $C_{min}$ ) in der Steady-State-Studie für die Tage 10/11/12 als Nachweis der Bioäquivalenz anstelle der üblichen nicht gepoolten Daten (replikatives Design) nicht für akzeptabel.

Der Antragsteller argumentierte außerdem, dass %-PTF eigentlich ein besserer Parameter für die Bewertung von Retardarzneimitteln sei. Der CHMP hob jedoch hervor, dass nach Abschnitt 5 des aktuellen CPMP-Leitfadens für orale und transdermale Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung (CPMP/EWP/280/96 corr) für die Steady-State-Studie Folgendes gilt:

„Assessment of bioequivalence will be based on AUC<sub>T</sub>, C<sub>max</sub> and C<sub>min</sub> applying similar statistical procedures as for the immediate release formulations.“ (Die Bewertung der Bioäquivalenz stützt sich auf AUC<sub>T</sub>, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> unter Anwendung ähnlicher statistischer Verfahren wie für die Formulierungen mit sofortiger Freisetzung.)

Nach Ansicht des CHMP sind die Anforderungen dieses Leitfadens klar und beruhen auf dem Grundsatz, dass die Verwendung eines abgeleiteten Parameters (wie zum Beispiel %-PTF) für die pharmakokinetische Beurteilung die Sensitivität für den Nachweis eines Unterschiedes zwischen zwei Arzneimitteln verringert.

Die vorgelegten Ergebnisse der einzigen Mehrfachdosis-Steady-State-Studie zeigten, dass die C<sub>min</sub>-Werte nach Gabe des Prüfearzneimittels wahrscheinlich wesentlich niedriger sind als die des Referenzarzneimittels. Da das Prüfearzneimittel Retard-Eigenschaften aufweisen soll, ist die Aufrechterhaltung ausreichender Plasmaspiegel einer der Hauptparameter der beantragten Darreichungsform. Wenn die C<sub>min</sub>-Werte des Prüfearzneimittels tendenziell stärker abnehmen als die des Referenzarzneimittels, ist auch eine geringere klinische Wirksamkeit des Prüfearzneimittels zu erwarten.

Der CHMP war der Auffassung, dass C<sub>min</sub> insbesondere in Mehrfachdosis-Bioäquivalenzstudien als ein wichtiger Parameter zu betrachten und der Nachweis der Bioäquivalenz von höchster Bedeutung ist. Außerdem war sich der CHMP einig, dass die Analysenmethode im Prüfplan hätte klar angegeben werden müssen und dass nachträgliche Berechnungen von C<sub>pd</sub> und C<sub>trough</sub> daher nicht akzeptabel waren.

Darüber hinaus war der CHMP der Ansicht, dass bei Cholinesterase-Hemmern wie Galantamin die Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und der therapeutischen Wirkung nicht ganz klar ist, weshalb die Ergebnisse der Bioäquivalenz-Studien bei diesem Antrag von grundlegender Bedeutung sind.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen wurde und die pharmakokinetischen Merkmale auf eine geringere Wirksamkeit von Galantamin STADA Retardkapseln im Vergleich zum Referenzarzneimittel hindeuten.

Deshalb war der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Galantamin STADA negativ ist und keine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt werden sollte.



## **Versagungsgründe**

In Erwägung folgender Gründe:

- Die Bioäquivalenz wurde in der Mehrfachdosisstudie nicht hinreichend nachgewiesen.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist deshalb nicht positiv.

empfiehlt der CHMP, die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Galantamin und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) zu versagen.