

## **Παράρτημα Ι**

***Κατάσταση με τις ονομασίες, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τις περιεκτικότητες των φαρμακευτικών προϊόντων, την οδό χορήγησης και τους αιτούντες στα κράτη μέλη***

<b>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</b>	<b>Αιτών</b>	<b>Περιεκτικό-τητα</b>	<b>Φαρμακοτεχνική μορφή</b>	<b>Οδός χορήγησης</b>	<b>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</b>
Αυστρία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Αυστρία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Αυστρία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Δανία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Δανία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

<b>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</b>	<b>Αιτών</b>	<b>Περιεκτικό-τητα</b>	<b>Φαρμακοτεχνική μορφή</b>	<b>Οδός χορήγησης</b>	<b>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</b>
Δανία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged- release tablets	8 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged- release tablets	16 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged- release tablets	24 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

<b>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</b>	<b>Αιτών</b>	<b>Περιεκτικό-τητα</b>	<b>Φαρμακοτεχνική μορφή</b>	<b>Οδός χορήγησης</b>	<b>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</b>
Σλοβακία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισπανία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισπανία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισπανία	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

## **Παράρτημα ΙΙ**

***Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη***

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Galantamine STADA και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

- Ζητήματα βιοϊσοδυναμίας

Η παρούσα διαδικασία αφορά μια υβριδική αίτηση (η οποία υποβλήθηκε δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK όπως τροποποιήθηκε) για δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν γαλανταμίνη. Το προϊόν αναφοράς είναι το Reminyl 8mg/16mg και 24mg σε μορφή καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Η δραστική ουσία γαλανταμίνη, ένα τριτοταγές αλκαλοειδές, είναι εκλεκτικός, ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE). Ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της ήπιας έως μετρίως σοβαρής άνοιας τύπου Alzheimer.

Για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Galantamine STADA σε σύγκριση με τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης του προϊόντος αναφοράς Reminyl έχουν διεξαχθεί τρεις μελέτες μονής δόσης και μία μελέτη σταθεροποιημένης κατάστασης.

Διεξήχθησαν τρεις μελέτες μονής δόσης στις οποίες εξετάστηκαν οι περιεκτικότητες 8 και 16mg:

- Μια μελέτη μονής δόσης των 8 mg υπό συνθήκες νηστείας
- Μια μελέτη μονής δόσης των 16 mg υπό συνθήκες νηστείας
- Μια μελέτη μονής δόσης των 16 mg μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά

Οι μελέτες μονής δόσης στα σκευάσματα των 8 mg και 16 mg κατέδειξαν βιοϊσοδυναμία με το προϊόν αναφοράς Reminyl (μία φορά την ημέρα), τόσο ως προς την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου (AUC<sub>t</sub>) όσο και ως προς τη μέγιστη συγκέντρωση (C<sub>max</sub>), όχι μόνο στο συμβατικό εύρος βιοϊσοδυναμίας 80-125%, αλλά και σε πιο περιορισμένο εύρος της τάξης του 90-111%. Επιπροσθέτως, ο χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης (t<sub>max</sub>) κυμάνθηκε στο ίδιο εύρος για αμφότερα τα προϊόντα.

Η μελέτη μονής δόσης γαλανταμίνης των 24 mg δεν κρίθηκε δεοντολογικά αποδεκτή, καθώς η συγκεκριμένη δόση δεν χορηγείται ως δόση έναρξης στους ασθενείς. Η μελέτη μονής δόσης των 24 mg κρίθηκε αποδεκτή δεδομένης της περιορισμένης ανοχής ασθενών και υγείων εθελοντών στη γαλανταμίνη, υπό την προϋπόθεση διεξαγωγής της μελέτης πολλαπλών δόσεων που περιγράφεται κατωτέρω, η οποία συμπεριλαμβάνει και τη δόση των 24 mg:

- Μελέτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση με χορήγηση της μέγιστης περιεκτικότητας (24 mg) μετά από σταδιακή αύξηση της δόσης (δόση 8 mg και 16 mg για 4 ημέρες, χορηγούμενες έκαστη μετά από ελαφρύ γεύμα).

Στο πρωτόκολλο της μελέτης πολλαπλών δόσεων, ως πρωτεύουσες παράμετροι (για τις οποίες καταδείχθηκε βιοϊσοδυναμία στο συμβατικό εύρος βιοϊσοδυναμίας) προτάθηκαν η AUC<sub>T</sub> και η μέγιστη συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (C<sub>maxss</sub>) μετά τη χορήγηση της δόσης των 24 mg, ενώ η ελάχιστη συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (C<sub>minss</sub>) δεν ορίστηκε ως πρωτεύουσα φαρμακοκινητική παράμετρος. Η C<sub>minss</sub> και η διακύμανση μεταξύ μέγιστης και κατώτατης συγκέντρωσης (PTF) θεωρήθηκαν δευτερεύουσες παράμετροι, όπως και όλες οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για τις άλλες δύο περιεκτικότητες.

Η μελέτη πολλαπλών δόσεων σχεδιάστηκε με σκοπό την εξέταση των κλινικών συνθηκών μετά από την αύξηση της τιτλοποίησης και των τριών δόσεων. Στη μελέτη αυτή ικανοποιήθηκαν όλα τα κριτήρια

βιοϊσοδυναμίας, εκτός από τη  $C_{min}$ , την οποία ο αιτών αρχικά υπολόγισε ως την ελάχιστη τιμή που καταγράφηκε κατά τη διάρκεια 24 ωρών σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Επιπλέον, ο αιτών παρουσίασε ως υποστηρικτικά δεδομένα τις τιμές διακύμανσης μεταξύ της μέγιστης και της κατώτατης τιμής (%PTF) και για τις τρεις περιεκτικότητες, καθώς και μια ανάλυση επαναλαμβανόμενων ημερήσιων μετρήσεων της  $C_{min}$  τις ημέρες 10, 11 και 12 της μελέτης πολλαπλών δόσεων (δηλαδή τις ημέρες χορήγησης της δόσης των 24 mg).

Διαπιστώθηκε ότι στα ίδια τα υποκείμενα (IS-CV) ο συντελεστής μεταβλητότητας της  $C_{minss}$  ήταν σημαντικά υψηλότερος από ό,τι ο συντελεστής της  $C_{maxss}$  (37,2 % έναντι 11,1% για την περιεκτικότητα των 24mg). Ο αιτών διευκρίνισε ότι για τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος της μελέτης πολλαπλών δόσεων είχε ληφθεί υπόψη ο IS-CV των μελετών μονής δόσης και ότι η μελέτη δεν έχει την ισχύ να οδηγηθεί σε στατιστικά σημαντικά ευρήματα για τον υψηλότερο IS-CV της  $C_{minss}$ . Η CHMP επεσήμανε ωστόσο ότι επειδή η μελέτη δεν ήταν επαναλαμβανόμενου σχεδιασμού, ο IS-CV μπορεί να εμπεριέχει και διαφορές μεταξύ προϊόντων και ότι δεν πρόκειται για πραγματικό συντελεστή μεταβλητότητας (CV) στο πλαίσιο των ίδιων των υποκειμένων. Κατά συνέπεια, ο υψηλός CV μπορεί απλά να αντανάκλα μια επαρκώς μεγάλη διαφορά στις επιδόσεις των συγκρινόμενων προϊόντων. Επισημάνθηκε επίσης ότι ο IS-CV δεν ήταν το ίδιο υψηλός για τις περιεκτικότητες των 8mg και των 16mg (18% και 25%).

Η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να αιτιολογήσει την επιλογή της μεθόδου για τον υπολογισμό της  $C_{min}$  στη μελέτη σταθεροποιημένης κατάστασης και, επίσης, να διερευνήσει ποιος ορισμός της  $C_{min}$  περιγράφει με τον βέλτιστο τρόπο τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης του προϊόντος και επιτρέπει την ανίχνευση πιθανών διαφορών μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς.

Εξετάστηκαν τρεις ορισμοί της  $C_{min}$ :

- 1) Η  **$C_{minss}$**  ως η κατώτατη συγκέντρωση σε καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στη σταθεροποιημένη κατάσταση, κατά το διάστημα μετά τη χορήγηση μονής δόσης, περιλαμβανομένης της συγκέντρωσης πριν από τη δόση.
- 2) Η  $C_{minss}$  ως η συγκέντρωση αμέσως πριν από τη χορήγηση της 4ης δόσης (**C<sub>pd</sub>**)
- 3) Η  $C_{minss}$  ως η συγκέντρωση 24 ώρες μετά από τη χορήγηση της 4ης δόσης και αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης (**C<sub>trough</sub>**)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα επιχειρήματα που παρουσιάστηκαν, η CHMP συμφώνησε ότι οι τιμές της  $C_{minss}$  που καθορίστηκαν αρχικά περιέγραφαν στην προκειμένη περίπτωση τα χαρακτηριστικά αποδέσμευσης του προϊόντος με τον πλέον πρόσφορο τρόπο. Εντούτοις, κανένα από τα διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) 90% για τη συγκεκριμένη παράμετρο δεν ενέπιπτε στα συνήθη όρια βιοϊσοδυναμίας.

Επισημάνθηκε επίσης από τη CHMP ότι τα περιγραφικά δεδομένα για τη  $C_{min}$  είχαν ήδη αναφερθεί στο αρχικό στάδιο. Όπως προκύπτει από το πρωτόκολλο, η  $C_{min}$  (ως ελάχιστη συγκέντρωση του φαρμάκου κατά το διάστημα μετά τη χορήγηση κάθε δόσης) έχει προκαθοριστεί ως δευτερεύουσα παράμετρος (περιγραφικά στατιστικά δεδομένα) και τα περιγραφικά δεδομένα για τη  $C_{min}$  είχαν ήδη αναφερθεί στην αρχική υποβολή. Ήταν σαφές ότι είχε αρχικά προτιμηθεί ο τρόπος υπολογισμού της  $C_{min}$  ως  $C_{minss}$  και ότι τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τη συγκεκριμένη παράμετρο είχαν υποβληθεί στην τελική έκθεση μελέτης. Οι δύο άλλοι τρόποι υπολογισμού (C<sub>pd</sub> and C<sub>trough</sub>) διεξήχθησαν εκ των υστέρων (post hoc), αφότου κατέστη προφανές ότι από τα προκαθορισμένα δεδομένα για τη  $C_{minss}$  δεν προέκυπτε αποδεκτό διάστημα εμπιστοσύνης 90%.

Η CHMP συμφώνησε ότι παρόλο που δεν υπάρχει επί του παρόντος ρητή σύσταση σχετικά με τον υπολογισμό της  $C_{min}$  για προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι συστάσεις που σχετίζονται με τα προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης δεν μπορούν να εφαρμοσθούν με τη μέθοδο της παρέκτασης σε

προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα οποία διαφέρουν από τα προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης ως προς τη μορφή της φαρμακοκινητικής τους εικόνας. Επισημάνθηκε ότι ενώ η C<sub>min</sub> και η C<sub>trough</sub> πρέπει να είναι οι ίδιες στα προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης, συνήθως διαφέρουν στα προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης. Στην περίπτωση σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης, η C<sub>min</sub> είναι συνήθως χαμηλότερη από τη C<sub>trough</sub>. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, οι ορισμοί της C<sub>pd</sub> και της C<sub>trough</sub> διαμορφώθηκαν εκ των υστέρων, γεγονός που συνεπάγεται μη αποδεκτό επίπεδο σφάλματος.

Συν τοις άλλοις, η συγκεντρωτική παρουσίαση των δεδομένων για τις συγκεντρώσεις πριν από τη δόση (C<sub>min</sub>) στη μελέτη σταθεροποιημένης κατάστασης τις ημέρες 10/11/12 ως απόδειξη βιοϊσοδυναμίας, αντί των συνήθων μη συγκεντρωτικών δεδομένων (επαναλαμβανόμενος σχεδιασμός), δεν έγινε αποδεκτή από τη CHMP.

Ο αιτών υποστήριξε επίσης ότι η το ποσοστό διακύμανσης της PTF (%PTF) είναι καλύτερη παράμετρος για την αξιολόγηση των προϊόντων παρατεταμένης αποδέσμευσης. Εντούτοις, η CHMP επέστησε την προσοχή στην ενότητα 5 του ισχύοντος υπομνήματος καθοδήγησης της CPMP σχετικά με δοσολογικά σχήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης χορηγούμενα από το στόμα και διά της διαδερμικής οδού (CPMP/EWP/280/96 corr), στο οποίο αναφέρεται ότι για τις μελέτες σταθεροποιημένης κατάστασης ισχύουν τα ακόλουθα:

«Η αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας θα βασίζεται στις AUC<sub>T</sub>, C<sub>max</sub> και C<sub>min</sub> με την εφαρμογή παρόμοιων στατιστικών προσεγγίσεων με αυτές που εφαρμόζονται για τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης».

Η CHMP εκτιμά ότι οι απαιτήσεις της συγκεκριμένης κατευθυντήριας γραμμής είναι σαφείς και βασίζονται στην αρχή σύμφωνα με την οποία η χρήση παράγωγης παραμέτρου (όπως η %PTF) για τη φαρμακοκινητική αξιολόγηση μειώνει την ευαισθησία ανίχνευσης πιθανής διαφοράς μεταξύ προϊόντων.

Σύμφωνα με αποτελέσματα που υποβλήθηκαν σχετικά με τη μοναδική μελέτη πολλαπλών δόσεων σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι τιμές της C<sub>min</sub> του υπό δοκιμή προϊόντος είναι πιθανώς σημαντικά χαμηλότερες από τις τιμές του προϊόντος αναφοράς. Το υπό δοκιμή προϊόν αναμένεται να παρουσιάζει χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης και, ως εκ τούτου, η διατήρηση επαρκών επιπέδων στο πλάσμα είναι μία από τις βασικές παραμέτρους που σχετίζονται με την αιτούμενη φαρμακοτεχνική μορφή. Εάν οι τιμές της C<sub>min</sub> του υπό δοκιμή προϊόντος τείνουν να μειώνονται περισσότερο από ό,τι οι τιμές του προϊόντος αναφοράς, αυτό συνεπάγεται ενδεχομένως μικρότερη κλινική αποτελεσματικότητα του υπό δοκιμή προϊόντος.

Η CHMP εκτιμά ότι η C<sub>min</sub> αποτελεί σημαντική παράμετρο, ιδίως σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας πολλαπλών δόσεων, και ότι η τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας είναι ύψιστης σημασίας. Επιπροσθέτως, η CHMP συμφώνησε ότι η μέθοδος ανάλυσης έπρεπε να είχε υποδειχθεί σαφώς στο πρωτόκολλο και ότι οι εκ των υστέρων υπολογισμοί της C<sub>pd</sub> και της C<sub>trough</sub> δεν ήταν, συνεπώς, αποδεκτοί.

Επιπλέον, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι επειδή για τους αναστολείς χολινεστεράσης -όπως η γαλανταμίνη- η σχέση μεταξύ χορηγούμενης δόσης και θεραπευτικού αποτελέσματος δεν είναι πλήρως σαφής, τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας έχουν πρωτεύουσα σημασία για τη συγκεκριμένη αίτηση.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν έχει τεκμηριωθεί η βιοϊσοδυναμία και ότι από τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά προκύπτουν επιδόσεις για τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Galantamine STADA κατώτερες από αυτές του προϊόντος αναφοράς.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι η σχέση-οφέλους κινδύνου για το Galantamine STADA είναι αρνητική και ότι δεν πρέπει να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας.



## **Λόγοι για την απόρριψη**

Εκτιμώντας ότι

- δεν τεκμηριώθηκε επαρκώς η βιοϊσοδυναμία στη μελέτη πολλαπλών δόσεων
- κατ' επέκταση, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική

η CHMP εισηγήθηκε την απόρριψη της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στο Galantamine και στις λοιπές εμπορικές του ονομασίες (βλ. Παράρτημα I).