

Anexo I

Relación de los nombres del medicamento, formas farmacéuticas, dosis, vías de administración y solicitantes en los Estados miembros

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
República Checa	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
República Checa	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
República Checa	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Dinamarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Dinamarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Dinamarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Eslovaquia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Eslovaquia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Eslovaquia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
España	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
España	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
España	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la denegación

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Galantamina STADA y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

- Problemas de bioequivalencia

Este procedimiento hace referencia a una solicitud híbrida (presentada conforme al artículo 10(3) de la Directiva 2001/83/CE, modificada) referente a galantamina comprimidos de liberación prolongada. El producto de referencia es Reminyl 8 mg/16 mg y 24 mg en forma de cápsulas de liberación prolongada.

El principio activo, la galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa (AChE). Está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderada.

Se han realizado tres estudios de dosis únicas y uno del estado de equilibrio para establecer la bioequivalencia de los comprimidos de liberación prolongada de Galantamina STADA en comparación con el producto de referencia, Reminyl en cápsulas de liberación prolongada.

Los tres estudios de dosis únicas se realizaron empleando las dosis de 8 y 16 mg:

- Un estudio de dosis únicas con la dosis de 8 mg en ayunas
- Un estudio de dosis únicas con la dosis de 16 mg en ayunas
- Un estudio de dosis únicas con la dosis de 16 mg después de una comida rica en grasas

Los estudios de dosis únicas realizados con las formulaciones de 8 mg y 16 mg mostraron la bioequivalencia con el producto de referencia, Reminyl (una vez al día), no sólo en el intervalo de bioequivalencia convencional del 80 %-125 %, sino también en un intervalo más reducido del 90 %-111 %, en lo que se refiere al AUCt y la Cmax. Además, la tmax se mantuvo dentro de los mismos límites con ambos productos.

Un estudio de dosis únicas con galantamina 24 mg no se consideró éticamente aceptable, pues dicha dosis no se administra a los pacientes como dosis inicial. Un estudio de dosis únicas con 24 mg sí iba a considerarse aceptable, dada la escasa tolerabilidad de la galantamina en pacientes y voluntarios sanos, siempre que se realizara el siguiente estudio de dosis múltiples, en el que se incluyó la dosis de 24 mg:

- Estudio en estado de equilibrio estacionario con la dosis más alta (24 mg) después de un aumento gradual de la dosis (8 mg y 16 mg durante 4 días cada uno, administrados después de una comida ligera).

En el protocolo del estudio de dosis múltiples, se propusieron como parámetros principales el AUC_T y la Cmax_{ss} después de la dosis de 24 mg (cuya bioequivalencia se demostró en el intervalo de bioequivalencia convencional), mientras que la Cmin_{ss} no se definió como parámetro farmacocinético principal. La Cmin_{ss} y la fluctuación entre los valores mínimos y máximos (PTF) se consideraron parámetros secundarios, al igual que todos los parámetros farmacocinéticos de las otras dos dosis

El estudio de dosis múltiples se diseñó para reflejar las condiciones clínicas mediante el aumento de las tres dosis. En este estudio se cumplieron todos los criterios de bioequivalencia, excepto la Cmin, que el solicitante calculó originalmente como el valor mínimo registrado durante 24 horas en estado de equilibrio.

Además, el solicitante presentó también como datos de apoyo las fluctuaciones entre los valores mínimos y máximos (%PTF) con las tres dosis y un análisis de mediciones repetidas de la Cmin tras la dosis los días 10, 11 y 12 (es decir, con la dosis de 24 mg) del estudio de dosis múltiples.

El coeficiente de variación intraindividual (CV-II) de la Cminss fue claramente mayor que el de la Cmaxss (37,2 % frente al 11,1 % con la dosis de 24 mg). El solicitante explicó que el CV-II de los estudios de dosis únicas se había tenido en cuenta para calcular el tamaño de la muestra del estudio de dosis múltiples y que el estudio no tenía potencia suficiente para el CV-II de la Cminss. Sin embargo, el CHMP señaló que, dado que el estudio no tenía un diseño idéntico, el CV-II podría de hecho incluir también diferencias entre los productos, y eso no representa un verdadero CV intraindividual. El CV alto podría, por tanto, reflejar únicamente una diferencia lo bastante grande entre el rendimiento de los productos comparados. También se observó que el CV-II no era tan alto con las dosis de 8 mg y 16 mg (18 % y 25 %).

El CHMP pidió al solicitante que justificara la elección del método para calcular la Cmin en el estudio del estado de equilibrio y que explicara además qué definición de Cmin podría reflejar mejor las características de liberación prolongada del producto y permitir la detección de posibles diferencias entre los productos probado y de referencia.

Se discutieron tres definiciones de Cmin:

- 1) La **Cminss**, definida como la concentración más baja de una curva de concentración-tiempo en estado de equilibrio dentro de un intervalo posológico que abarque el valor de la concentración previa a la dosis.
- 2) La Cminss, definida como la concentración inmediatamente anterior a la cuarta dosis (**Cpd**)
- 3) La Cminss, definida como la concentración 24 horas después de la cuarta dosis, justo antes de la administración de la dosis siguiente (**Ctrough**)

Teniendo en cuenta todos los argumentos presentados, el CHMP consideró que los valores de Cminss preespecificados originalmente eran los que mejor describían las características de liberación del producto en esta situación. Sin embargo, ninguno de los IC del 90 % de este parámetro encajaba en los límites de bioequivalencia convencionales.

El CHMP observó también que los datos descriptivos de la Cmin se habían notificado al principio. Según resulta evidente a partir del protocolo, la Cmin (definida como la concentración mínima del fármaco en el intervalo de administración) se había especificado previamente como parámetro secundario (estadísticos descriptivos) y ya se habían notificado datos descriptivos de la misma Cmin en la solicitud inicial. Claramente, el método de cálculo de la Cmin como Cminss fue el preferido inicialmente, incluyéndose estadísticos descriptivos de este parámetro en el informe final del estudio. Los otros dos métodos de cálculo (Cpd y Ctrough) se aplicaron a posteriori, después de que resultara evidente que los datos preespecificados de la Cminss no habían alcanzado un IC del 90 % aceptable.

El CHMP consideró que, aunque por el momento no existe ninguna recomendación explícita para calcular la Cmin de los productos de liberación prolongada, las recomendaciones relativas a los productos de liberación inmediata no pueden extrapolarse a los de liberación prolongada, que difieren de los primeros en la forma del perfil farmacocinético. Se observó que, aunque deberían ser idénticas para los productos de liberación inmediata, la Cmin y la Ctrough normalmente son diferentes en los productos de liberación prolongada. En el caso de las formulaciones de liberación prolongada, la Cmin suele ser menor que la Ctrough. Además, como se ha expuesto anteriormente, las definiciones de Cpd y Ctrough consideran estos valores obtenidos realmente a posteriori, lo que introduce un sesgo inaceptable.

Además, el CHMP no consideró aceptable la combinación de las concentraciones medidas antes de la dosis (C_{min}) en el estudio en estado de equilibrio los días 10/11/12 como demostración de la bioequivalencia, en vez de los datos no agrupados habituales (diseño idéntico).

El solicitante alegó también que el %PTF es en realidad un parámetro mejor para la evaluación de los productos de liberación prolongada. Sin embargo, el CHMP destacó la Sección 5 de la versión actual de la *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms* del CPMP (CPMP/EWP/280/96 corr), que establece que el estudio en estado de equilibrio debe cumplir lo siguiente:

«La evaluación de la bioequivalencia se basará en la AUC_T, la C_{max} y la C_{min}, aplicando procedimientos estadísticos similares a los de las formulaciones de liberación inmediata.»

El CHMP consideró que los requisitos de esta directriz son claros y se basan en el principio de que el uso de un parámetro derivado (como el %PTF) para la evaluación farmacocinética disminuye la sensibilidad para detectar posibles diferencias entre productos

Los resultados presentados del único estudio con dosis múltiples en estado de equilibrio demostraron que los valores de C_{min} tras la administración del producto en evaluación son con toda probabilidad considerablemente menores que los correspondientes al producto de referencia. Este producto está pensado para que presente características de liberación prolongada, por lo que el mantenimiento de concentraciones plasmáticas suficientes es uno de los principales parámetros relacionados con la formulación propuesta. Si los valores de C_{min} del producto en evaluación tienden a disminuir más que los del producto de referencia, también cabe esperar que el producto en evaluación tenga una eficacia clínica menor.

El CHMP sostuvo que la C_{min} se considera un parámetro importante, especialmente en los estudios de bioequivalencia con dosis múltiples, y que la demostración de la bioequivalencia es primordial. Además, el CHMP se mostró de acuerdo en que el método de análisis debería haberse indicado claramente en el protocolo y en que los cálculos a posteriori de la C_{pd} y la C_{trough} son por tanto inaceptables.

Asimismo, el CHMP también señaló que, respecto a los inhibidores de la colinesterasa como la galantamina, la relación entre la dosis administrada y el efecto terapéutico no está totalmente clara, y por este motivo, los resultados de los estudios de bioequivalencia se consideran primordiales en esta solicitud.

El CHMP llegó a la conclusión de que la bioequivalencia no se había demostrado y que las características farmacocinéticas indican que el rendimiento de las cápsulas de liberación prolongada de Galantamina STADA es inferior al del producto de referencia.

Por ello, el CHMP dictaminó que la relación entre beneficio y riesgo de Galantamina STADA es desfavorable y que no debe autorizarse su comercialización.

Motivos para la denegación

Considerando que

- La bioequivalencia no quedó suficientemente demostrada en el estudio de dosis múltiples.
- La relación entre beneficio y riesgo, por tanto, no es positiva.

el CHMP ha recomendado denegar la concesión de la autorización de comercialización para Galantamina y denominaciones asociadas (ver Anexo I).