

## **Liite I**

***Luettelo lääkevalmisteen nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, antoreiteistä ja hakijasta jäsenvaltioissa***

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Depottabletti	Suun kautta
Itävalta	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Depottabletti	Suun kautta
Itävalta	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Depottabletti	Suun kautta
Tshekki	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Depottabletti	Suun kautta
Tshekki	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Depottabletti	Suun kautta
Tshekki	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Depottabletti	Suun kautta
Tanska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Depottabletti	Suun kautta
Tanska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Depottabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Depottabletti	Suun kautta
Suomi	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Depottabletti	Suun kautta
Suomi	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Depottabletti	Suun kautta
Suomi	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Depottabletti	Suun kautta
Irlanti	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged- release tablets	8 mg	Depottabletti	Suun kautta
Irlanti	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged- release tablets	16 mg	Depottabletti	Suun kautta
Irlanti	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged- release tablets	24 mg	Depottabletti	Suun kautta
Portugali	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Depottabletti	Suun kautta
Portugali	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Depottabletti	Suun kautta
Portugali	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Depottabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovakia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Depottabletti	Suun kautta
Slovakia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Depottabletti	Suun kautta
Slovakia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Depottabletti	Suun kautta
Espanja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Depottabletti	Suun kautta
Espanja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Depottabletti	Suun kautta
Espanja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Depottabletti	Suun kautta

## **Liite II**

### ***Tieteelliset johtopäätökset ja epäämisen perusteet***

## Tieteelliset johtopäätökset

### Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Galantamine STADA -valmistetta ja sen muita kaupunimiä (ks. liite I)

- Biologista samanarvoisuutta koskevat asiat

Tämä menettely koskee galantamiinia sisältävien depottablettien hybridihakemusta (toimitettu muutetun direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaan). Vertailuvalmiste on Reminyl 8 mg/16 mg ja 24 mg hitaasti vapautuvassa depotkapselimuodossa.

Vaikuttava aine, galantamiini, on tertiäärinen alkaloidi, ja se on selektiivinen, kompetitiivinen ja reversiibeli asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjä. Sitä käytetään vaikeusasteeltaan lievän-keskivaikean Alzheimerin tyyppisen dementian oireenmukaiseen hoitoon.

Kolmen kerta-annostutkimuksen ja yhden ns. vakaan tilan tutkimuksen (steady state) tavoitteena oli osoittaa, että Galantamine STADA -depottabletit ovat biologisesti samanarvoisia vertailuvalmisteena käytettyjen Reminyl-depotkapselien kanssa.

Kolmessa kerta-annostutkimuksessa käytettiin 8:n ja 16 mg:n annosvahvuuksia:

- Kerta-annostutkimus, jossa käytettiin 8 mg:n annosvahvuutta paasto-olosuhteissa
- Kerta-annostutkimus, jossa käytettiin 16 mg:n annosvahvuutta paasto-olosuhteissa
- Kerta-annostutkimus, jossa käytettiin 16 mg:n annosvahvuutta runsasrasvaisen aterian jälkeen

Kerta-annostutkimukset 8 mg:n ja 16 mg:n vahvuisilla valmisteilla osoittivat, että valmiste ja vertailuvalmiste Reminyl (annosteltuna kerran vuorokaudessa) olivat biologisesti samanarvoiset sekä käytettäessä konventionaalisita 80–125 %:n bioekvivalenssialuetta että käytettäessä tiukempaa 90–111 %:n aluetta AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoille. Lisäksi T<sub>max</sub>-arvo oli molemmilla valmisteilla samalla alueella.

Kerta-annostutkimusta 24 mg:n galantamiiniannoksella ei pidetty eettisesti hyväksyttävänä, sillä kyseistä annosvahvuutta ei anneta potilaille ensimmäisenä annoksena. Galantamiinin heikon siedettävyyden vuoksi potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla kerta-annostutkimusta 24 mg:n annoksella pidettiin hyväksyttävänä siinä tapauksessa, että suoritettiin seuraava moniannostutkimus, johon sisältyi 24 mg:n annos:

- Vakaan tilan tutkimus, jossa suurin annosvahvuus (24 mg) saavutetaan vähitellen kasvavin annoksin (8 mg ja 16 mg neljän vuorokauden ajan kevyen aterian jälkeen).

Moniannostutkimuksen tutkimussuunnitelmassa ensisijaisina parametreina esiteltiin AUC<sub>T</sub>- ja C<sub>max</sub>-arvot 24 mg:n annoksen jälkeen (joiden osalta biologisen samanarvoisuuden osoitettiin olevan konventionaalisella bioekvivalenssialueella). C<sub>min</sub>-arvoa sen sijaan ei määritetty ensisijaiseksi farmakokineettiseksi parametriksi. C<sub>min</sub>- ja PTF (peak-through fluctuation) -arvoja pidettiin toissijaisina parametreina, samoin kuin kaikkia farmakokineettisiä parametreja kahden muun annosvahvuuden osalta

Moniannostutkimuksen tarkoituksena oli heijastaa kliinisiä olosuhteita, ja tämän vuoksi kaikkia kolmea annosta titrattiin ylöspäin. Kaikki biologisen samanarvoisuuden kriteerit täyttyivät tässä tutkimuksessa lukuun ottamatta C<sub>min</sub>-arvoa, jonka hakija alun perin laski alimmaksi arvoksi 24 tunnin aikana vakaassa tilassa.

Lisäksi hakija esitti lisätietoina alimpien pitoisuuksien ja huippupitoisuuksien välistä vaihtelua (% PTF) koskevat arvot kaikille kolmelle annosvahvuudelle sekä analyysin, jossa käytettiin toistuvia Cmin-mittauksia/vrk moniannostutkimuksen tutkimuspäivinä 10, 11 ja 12 (24 mg:n annoksella).

Cminss-arvojen intrasubjektiiivinen variaatiokerroin (IS-CV) oli selvästi korkeampi kuin Cmaxss-arvojen (37,2 % vs. 11,1 % 24 mg:n annosvahvuudella). Hakija selitti, että kerta-annostutkimusten intrasubjektiiivinen variaatiokerroin oli huomioitu moniannostutkimuksen otoskoon laskennassa ja ettei tutkimusta ollut tarkoitettu käytettäväksi Cminss-arvojen korkeampaa intrasubjektiiivista variaatiokerrointa varten. Lääkevalmistekomitea (CHMP) totesi kuitenkin, että koska tutkimusta ei ollut suunniteltu toistuvaksi, eri valmisteiden intrasubjektiiivinen variaatiokerroin voi poiketa toisistaan, eikä kerroin siis välttämättä ole totuudenmukainen. Korkea variaatiokerroin saattaa siis pelkästään heijastaa riittävän suurta eroa vertailtujen valmisteiden suorituskyvyssä. Todettiin myös, että intrasubjektiiivinen variaatiokerroin ei ollut yhtä korkea 8 mg:n ja 16 mg:n annosvahvuuksilla (18 % ja 25 %).

Lääkevalmistekomitea pyysi hakijaa toimittamaan Cmin-arvon laskentamenetelmän valintaperusteet vakaan tilan tutkimuksessa ja pohtimaan myös, mikä Cmin-arvon määritelmä parhaiten heijastaisi tuotteen depotominaisuuksia ja mahdollistaisi erojen havaitsemisen tutkimusvalmisteiden ja vertailuvalmisteiden välillä.

Käsiteltävänä oli kolme Cmin-arvon määritelmää:

- 1) **Cminss**, joka määritettiin alimmaksi vakaan tilan pitoisuudeksi pitoisuus-aika-käyrällä yhden annostusvälin aikana, mukaan lukien annoksen antamista edeltävän pitoisuuden arvo.
- 2) Cminss, joka määritettiin pitoisuudeksi välittömästi ennen neljättä annosta (**Cpd**)
- 3) Cminss, joka määritettiin pitoisuudeksi 24 h neljännen annoksen jälkeen välittömästi ennen seuraavan annoksen antamista (**Ctrough**)

Lääkevalmistekomitea otti kaikki esitetyt perusteet huomioon ja katsoi, että alussa määritetyt Cminss-arvot kuvasivat riittävästi valmisteiden vapautumisominaisuuksia tässä tilanteessa. Mikään tälle parametrille lasketuista 90 %:n luottamusväleistä ei ollut tavanomaisen bioekvivalenssin rajoissa.

Lääkevalmistekomitea totesi myös, että Cmin-arvoja kuvaavat tiedot oli jo alun perin raportoitu. Kuten tutkimussuunnitelmasta käy ilmi, Cmin-arvo (määritettynä lääkkeen alimmaksi pitoisuudeksi annostusvälin aikana) oli määritelty toissijaiseksi parametriksi (kuvailevat tilastot) ja kuvailevat Cmin-tiedot oli ilmoitettu jo alun perin hakemuksen toimitusvaiheessa. Selvää oli, että Cmin-arvojen laskennassa oli alkujaan preferoitu Cminss-arvoja, ja tätä parametria kuvailevat tilastot toimitettiin lopullisessa tutkimusraportissa. Kahta muuta laskentamenetelmää (Cpd ja Ctrough) käytettiin post hoc -analyysissä, kun selvisi, että määritetyille Cminss-arvoille ei saatu hyväksyttäviä 90 %:n luottamusvälituloksia.

Vaikka selvää suositusta viivästyneesti vapautuvien depotvalmisteiden Cmin-arvon laskemisesta ei toistaiseksi ole, lääkevalmistekomitea katsoi, että välittömästi vapautuvia valmisteita koskevia suosituksia ei voida yleistää koskemaan depotvalmisteita, sillä ne eroavat farmakokineettiseltä profiililtaan välittömästi vapautuvista valmisteista. Todettiin, että välittömästi vapautuvilla valmisteilla Cmin- ja Ctrough-arvojen pitäisi olla samat, kun taas depotvalmisteilla nämä arvot yleensä poikkeavat toisistaan. Depotvalmisteilla Cmin-arvo on yleensä matalampi kuin Ctrough-arvo. Kuten myös jo aiemmin mainittiin, Cpd- ja Ctrough-määritelmät on katsottava jälkikäteiksi, mikä aikaansaa vinouman, joka ei ole hyväksyttävä.

Lääkevalmistekomitea ei myöskään hyväksynyt vakaan tilan tutkimuksessa tutkimuspäivinä 10/11/12 ennen annosta mitattujen alimpien pitoisuuksien (Cmin) yhdistämistä todisteeksi biologisesta

samanarvoisuudesta sen sijaan, että olisi käytetty tavanomaisia, yhdistämättömiä tietoja (vertaileva tutkimusasetelma).

Hakija totesi myös, että %PTF on tosiasiaa parempi parametri depotvalmisteiden arviointiin. Lääkevalmistekomitea kuitenkin korosti CPMP-komitean nykyisen ohjeen (Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms; CPMP/EWP/280/96 corr) kohta 5, jonka mukaan vakaan tilan tutkimukseen sovelletaan seuraavaa:

”Biologisen samanarvoisuuden arviointi perustuu AUC<sub>T</sub>-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvoihin, ja arvioinnissa käytetään samoja tilastollisia menetelmiä kuin välittömästi vapautuvien valmisteiden arvioinnissa.”

Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että tämän ohjeen määräykset ovat selvät, ja ne pohjautuvat periaatteeseen, että johdetun parametrin (esimerkiksi %PTF) käyttäminen farmakokineettisessä arvioinnissa vähentää herkkyyttä tunnistaa mahdolliset erot valmisteiden välillä.

Yksittäisen vakaan tilan moniannostutkimuksen esitetyt tulokset osoittivat, että C<sub>min</sub>-arvot tutkimusvalmisteen jälkeen ovat todennäköisemmin huomattavasti alempia kuin vertailuvalmisteen jälkeen. Kyseessä on valmiste, jolla esitetään olevan depotominaisuuksia. Tämän vuoksi riittävien plasmapitoisuuksien ylläpitäminen on tärkeimpiä kyseiseen farmaseuttiseen lääkekuotoon liittyviä ominaisuuksia. Jos tutkimusvalmisteen C<sub>min</sub>-arvot yleensä laskevat enemmän kuin vertailuvalmisteen, voisi olettaa, että tutkimusvalmiste on myös kliiniseltä teholtaan heikompi.

Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että C<sub>min</sub>-arvoa pidetään tärkeänä tasoparametrina erityisesti biologista samanarvoisuutta koskeissa moniannostutkimuksissa, ja biologisen samanarvoisuuden osoittaminen on kaikkein tärkeintä. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että analyysimenetelmä olisi pitänyt selvästi mainita tutkimussuunnitelmassa, ja näin ollen C<sub>pd</sub>- ja C<sub>trough</sub>-arvojen post hoc -laskelmat eivät ole hyväksyttäviä.

Lääkevalmistekomitea oli myös sitä mieltä, että koliiniesteraasin estäjillä, kuten galantamiinilla, annetun lääkeannoksen ja terapeuttisen hyödyn välinen suhde ei ole täysin selvä. Tämän vuoksi biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten tulokset ovat ensiarvoisen tärkeitä tässä hakemuksessa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että biologista samanarvoisuutta ei ollut osoitettu ja että valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet viittaavat siihen, että Galantamine STADA -depotkapselit ovat suorituskyvyiltään heikompia kuin vertailuvalmiste.

Lääkevalmistekomitea oli näin ollen sitä mieltä, että Galantamine STADA -valmisteen hyöty-riskisuhde on negatiivinen ja myyntilupaa ei tule myöntää.



## **Epäämisperusteet**

Ottaen huomioon, että

- moniannostutkimuksessa biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu riittävän selvästi
- hyöty-riskisuhde ei tämän vuoksi ole positiivinen,

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan epäämistä Galantaminelta ja sen muilta kauppanimiltä (katso liite I).