

## **I. melléklet**

***Megnevezések, gyógyszerformák, hatáserősségek, alkalmazási módok és a kérelmezők listája a tagállamokban***

<b><u>Tagállam EU/EGT</u></b>	<b><u>Kérelmező</u></b>	<b><u>Törzskönyvezet t megnevezés Név</u></b>	<b><u>Dózis</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Ausztria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Ausztria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Ausztria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Csehország	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Csehország	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Csehország	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Dánia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Dánia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás

<b><u>Tagállam EU/EGT</u></b>	<b><u>Kérelmező</u></b>	<b><u>Törzskönyvezet t megnevezés Név</u></b>	<b><u>Dózis</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Dánia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Finnország	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Finnország	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Finnország	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Írország	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Írország	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged- release tablets	16 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Írország	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged- release tablets	24 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Portugália	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Portugália	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Portugália	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás

<b><u>Tagállam EU/EGT</u></b>	<b><u>Kérelmező</u></b>	<b><u>Törzskönyvezet t megnevezés Név</u></b>	<b><u>Dózis</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Szlovákia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Szlovákia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Szlovákia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Spanyolország	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Spanyolország	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás
Spanyolország	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Retard tableta	Oralis alkalmazás

## **II. melléklet**

### ***Tudományos következtetések és az elutasítás indoklása***

## Tudományos következtetések

### A Galantamine STADA és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének összegzése

- Biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos kérdések

Ez az eljárás a galantamint tartalmazó retard tablettára vonatkozó (a módosított 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerint benyújtott) hibrid kérelemmel foglalkozik. A referenciakészítmény a Reminyl 8, 16 és 24 mg retard kapszula formájában.

A hatóanyag a galantamin nevű tercier alkaloid, amely szelektíven, kompetitíven és reverzibilisen gátolja az acetilkolin-észterázt (AChE). A gyógyszer az enyhétől a közép súlyosig terjedő Alzheimer-típusú demencia tüneti kezelésére javallt.

Három, egyszeri adagot alkalmazó és egy egyensúlyi vizsgálatot végeztek el a Galantamin STADA retard tablettá és a referenciakészítmény, a Reminyl retard kapszula közötti biológiai egyenértékűség alátámasztására.

A három, egyszeri adagot alkalmazó vizsgálatot a 8 és 16 mg-os hatáserősségű készítményekkel végezték:

- Egyszeri adagot alkalmazó vizsgálat 8 mg-os adaggal, éhomi állapotban
- Egyszeri adagot alkalmazó vizsgálat 16 mg-os adaggal, éhomi állapotban
- Egyszeri adagot alkalmazó vizsgálat 16 mg-os adaggal, magas zsírtartalmú étel elfogyasztása után

Az egyszeri adagot alkalmazó vizsgálatok a 8 és a 16 mg-os gyógyszerforma esetén is igazolták a biológiai egyenértékűséget a Reminyl nevű (napi egyszer alkalmazott) referenciakészítménnyel, nemcsak a 80–125%-os tartományban, hanem a szűkebb, 90–111%-os tartományban is, mind az AUC<sub>t</sub>, mind a C<sub>max</sub> tekintetében. Ezenfelül a t<sub>max</sub> mindkét készítmény esetében ugyanabba a tartományba esett.

A 24 mg-os galantamin egyszeri adagjával végzett vizsgálatot etikai szempontból nem tartották elfogadhatónak, mivel ekkora adagot kezdőadagként nem adnak a betegeknek. Mivel a galantamint rosszul tolerálták mind a betegek, mind az egészséges önkéntesek, az egyszeri 24 mg-os adaggal végzett vizsgálatot elfogadhatónak találták azzal a feltétellel, hogy az alábbi, többféle adaggal végzett – beleértve a 24 mg-os adagot is – vizsgálatot elvégezték:

- A legnagyobb hatáserősséggel (24 mg) végzett egyensúlyi vizsgálat az adag fokozatos emelése után (a 8 mg-os és a 16 mg-os adag is 4 napig, könnyű étel után alkalmazva).

A többféle adaggal végzett vizsgálat vizsgálati protokolljában a 24 mg-os adag alkalmazása után észlelt AUC<sub>t</sub>- és C<sub>max</sub>ss-értékeket javasolták elsődleges paraméternek (amelyekre a szokásos biológiai egyenértékűségi tartományban igazolták a biológiai egyenértékűségét), míg a C<sub>min</sub>ss-értéket nem definiálták elsődleges farmakokinetikai paraméterként. A C<sub>min</sub>ss- és a csúcs-völgy ingadozási (peak-trough fluctuation, PTF) értékeket, valamint a másik két hatáserősség összes többi farmakokinetikai paraméterét tartották másodlagos paraméternek.

A többféle adaggal végzett vizsgálatot úgy tervezték, hogy mindhárom adag feltitralása révén tükrözze a klinikai körülményeket. Ebben a vizsgálatban a biológiai egyenértékűségre vonatkozó valamennyi kritérium teljesült, kivéve a C<sub>min</sub>-értéket, amellyel a kérelmező eredetileg az egyensúlyi helyzetben, 24 óra alatt észlelt legalacsonyabb értéként számolt.

Ezenfelül a kérelmező alátámasztó adatként benyújtotta a csúcs-völgy ingadozási (%PTF) értékeket mindhárom hatáserősségre vonatkozóan, illetve a Cmin pd 10., 11., és 12. napon (azaz a 24 mg-os adagnál) elvégzett ismételt méréseinek elemzését is.

A Cminss vizsgálati alanyonként számított változékonysági együtthatója (intra-subject coefficient of variation, IS-CV) jelentősen magasabbnak adódott a Cmaxss-értékhez képest (37,2% szemben a 11,1%-kal, a 24 mg-os hatáserősség esetén). A kérelmező magyarázata szerint az egyszeri adagot alkalmazó vizsgálatok IS-CV-értékeit vették figyelembe a többféle adaggal végzett vizsgálat mintaméretének számításához, és a vizsgálatot nem a Cminss magasabb IS-CV-értékéhez tervezték. Ugyanakkor a CHMP megjegyezte, hogy mivel a vizsgálat nem ismétléses elrendezésű volt, az IS-CV valójában az egyes készítmények közötti különbséget is magában foglalja, ezért nem tekinthető valódi alanyonkénti CV-nek. Éppen ezért a magas CV csak az összehasonlított készítmények teljesítménye közötti eléggé nagy különbséget tükrözi. Továbbá azt is megjegyezték, hogy az IS-CV nem volt olyan magas a 8 és 16 mg-os hatáserősségek esetén (18 és 25%).

A CHMP felkérte a kérelmezőt, indokolja meg azt, hogy az egyensúlyi vizsgálatban miért az adott módszert alkalmazta a Cmin kiszámítására, továbbá fejtse ki, hogy a Cmin melyik meghatározása tükrözné legjobban a készítmény retard jellegét, és tenné lehetővé a vizsgálati és a referenciakészítmény közötti lehetséges különbségek észlelését.

A Cmin három különböző meghatározását vitatták meg:

1) A **Cminss** mint az egyensúlyi állapot fennállása esetén a koncentráció-idő görbe egyetlen adagolási intervallumán belül előforduló azon legalacsonyabb koncentrációérték, amelybe beletartozik az adagolás előtti koncentrációérték is.

2) A Cminss mint a közvetlenül a 4. adag előtti koncentrációérték (**Cpd**)

3) A Cminss mint az a koncentrációérték, amelyet 24 órával a 4. adag beadása után, közvetlenül a következő adag beadása előtt mérnek (**Cvölgy**)

Az összes bemutatott érvet figyelembe véve a CHMP egyetértett abban, hogy ebben a helyzetben az eredetileg előre megadott Cminss-értékek írják le a legjobban a készítmény felszabadulásának jellemzőit. Ugyanakkor az erre a paraméterre vonatkozó 90%-os KI egyik értéke sem esik a szabványos biológiai egyenértékűség határértékei közé.

A CHMP azt is megjegyezte, hogy leíró jellegű Cmin-adatokat már kezdetben jelentettek. A protokollból egyértelműen kiderül, hogy a Cmin-t (mint az egy adagolási intervallumon belüli legalacsonyabb gyógyszer-koncentráció értékét) előre, másodlagos paraméterként határozták meg (leíró jellegű statisztika), és a leíró jellegű Cmin-adatokat már a dokumentáció első benyújtásakor jelentették. Egyértelmű volt, hogy kezdetben a Cmin Cminss-ként történő számítási módját részesítették előnyben, és az erre a paraméterre vonatkozó leíró jellegű statisztikát a vizsgálati zárójelentésben nyújtották be. A másik két számítási módot (Cpd és Cvölgy) a vizsgálat után, úgymond „post hoc” alkalmazták, miután nyilvánvalóvá vált, hogy az előre meghatározott Cminss-adatok nem eredményeznek elfogadható 90%-os KI-t.

A CHMP egyetértett azzal, hogy bár a retard készítmények esetében jelenleg nincs egyértelmű ajánlás a Cmin számítására vonatkozóan, az azonnali felszabadulású készítményekkel kapcsolatos ajánlásokat nem lehet extrapolálni a retard készítményekre, amelyek a farmakokinetikai jelleggörbék alakjának tekintetében különböznek az azonnali felszabadulású készítményektől. Megjegyezték, hogy míg a Cmin- és a Cvölgy-értékeknek egyezniük kellene az azonnali felszabadulású készítményeknél, ezek az értékek általában különböznek a retard készítmények esetében. A retard gyógyszerformáknál a Cmin általában alacsonyabb, mint a Cvölgy. Továbbá, amint az korábban említésre került, a Cpd és a Cvölgy definíciójuk szerint „post hoc”-nak minősülnek, ami elfogadhatatlan szintű torzítást eredményez.

Ezenfelül a CHMP nem tartotta elfogadhatónak az egyensúlyi vizsgálat során az adagolás előtti koncentrációk (C<sub>min</sub>) összevonasát a 10., 11. és 12. napokon, és ennek alkalmazását a biológiai egyenértékűség bizonyítékaként a standard, nem összevont (ismétléses elrendezésű) adatokkal szemben.

A kérelmező továbbá azzal érvelt, hogy a %PTF valójában jobb paraméter lenne a retard készítmények értékelésére. Ugyanakkor a CHMP rámutatott az aktuális, a módosított hatóanyag-leadású, orális és transzdermális adagolású gyógyszerformákra vonatkozó CPMP iránymutatás (CPMP/EWP/280/96 corr.) 5. pontjára, amely kimondja, hogy az alábbiak vonatkoznak az egyensúlyi vizsgálatokra:

„A biológiai egyenértékűség értékelése az AUCT, C<sub>max</sub> és C<sub>min</sub> alapján történik, hasonló statisztikai eljárások alkalmazása mellett, mint az azonnali felszabadulású gyógyszerformák esetében.”

A CHMP azon az állásponton volt, hogy az iránymutatás követelményei egyértelműek, és azon az alapon nyugszanak, hogy származtatott paraméter (mint például a %PTF) alkalmazása a farmakokinetikai értékelés során csökkenti a vizsgálat érzékenységét abban a tekintetben, hogy kimutassa az egyes készítmények közötti lehetséges különbségeket.

A többféle adag alkalmazásával végzett egyetlen egyensúlyi vizsgálat bemutatott eredményei igazolták, hogy a vizsgálati készítmény alkalmazása után mért C<sub>min</sub>-értékek jelentősen alacsonyabbak, mint a referenciakészítmény esetében. Rendeltetése szerint e készítménynek retard jelleget kellene mutatnia, és ezért az elégséges plazmaszint fenntartása azon fő paraméterek közé tartozik, amelyek kapcsolódnak ehhez az engedélyezni kívánt gyógyszerformához. Ha a vizsgálati készítmény C<sub>min</sub>-értékei a referenciakészítményhez viszonyítva rendre kisebbek, akkor ez alapján várható, hogy a vizsgálati készítmény klinikai hatásossága alacsonyabb lesz.

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a C<sub>min</sub> fontos értékelőparaméter, különösen többféle adag biológiai egyenértékűségi vizsgálata során, illetve hogy a biológiai egyenértékűség igazolása kimagasló jelentőséggel bír. Ezenfelül a CHMP egyetértett abban, hogy az elemzés módját egyértelműen jelezni kellett volna a protokollban, és éppen ezért a C<sub>pd</sub>- és C<sub>völgy</sub>-értékekkel kapcsolatos post hoc számítások nem elfogadhatók.

A CHMP továbbá úgy vélte, hogy a galantaminhoz hasonló kolinészteráz-gátlók esetében az alkalmazott adag és a terápiás hatás közötti összefüggés nem egyértelműen tisztázott, és ebből kifolyólag a biológiai egyenértékűségi vizsgálatokból származó eredmények elsődleges jelentőséggel bírnak e kérelemben.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a biológiai egyenértékűséget nem igazolták, továbbá a farmakokinetikai jellemzők a referenciakészítménnyel való összehasonlításban a Galantamine STADA retard kapszula gyengébb teljesítményére utalnak.

A CHMP ezért úgy vélte, hogy a Galantamine STADA előny-kockázat aránya kedvezőtlen, és a forgalomba hozatali engedély nem adható ki.



## **Az elutasítás indoklása**

Mivel:

- a többféle adagot alkalmazó vizsgálat során a biológiai egyenértékűséget nem igazolták kielégítően,
- ezért az előny-kockázat mérleg nem kedvező.

a CHMP a Galantamine-ra és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek kiadásának elutasítását javasolta.