

I priedas

Vaistinių preparatų pavadinimų, farmacinių formų, stiprumų, vartojimo būdų ir pareiškėjų valstybėse narėse sąrašas

<u>Valstybė narė ES/EEE</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Austrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Austrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Čekija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Čekija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Čekija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Danija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Danija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė ES/EEE</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Danija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Suomija	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Suomija	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Suomija	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Airija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged- release tablets	8 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Airija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged- release tablets	16 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Airija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged- release tablets	24 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė ES/EEE</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Slovakija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predžieným uvolňovaním	8 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Slovakija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predžieným uvolňovaním	16 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Slovakija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predžieným uvolňovaním	24 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną

II priedas

Mokslinės išvados ir rekomendacijos nesuteikti rinkodaros teisės pagrindas

Mokslinės išvados

Galantamine STADA ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

- Biologinio lygiavertiškumo klausimai

Ši procedūra susijusi su paraiška dėl hibrido (pateikta pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį) dėl pailginto atpalaidavimo tablečių, kurių sudėtyje yra galantamino. Referencinis preparatas yra Reminyl 8 mg, 16 mg ir 24 mg pailginto atpalaidavimo kapsulės.

Veiklioji medžiaga, tretinis alkaloidas galantaminas, yra selektyvusis, konkurentinis, grįžtamojo poveikio acetilcholinesterazės (AChE) inhibitorius. Jis skiriamas taikant simptominių Alzheimerio ligos tipo lengvos ir vidutinio sunkumo silpnaprotystės gydymą.

Siekiant įrodyti Galantamine STADA pailginto atpalaidavimo tablečių ir referencinio preparato Reminyl pailginto veikimo kapsulių biologinį lygiavertiškumą, atlikti trys vienos dozės tyrimai ir vienas pastovaus būvio tyrimas.

Trys vienos dozės tyrimai atlikti su 8 ir 16 mg stiprumo preparatais:

- vienos dozės tyrimas, kuriame nevalgiusiems pacientams buvo skiriama 8 mg preparato dozė;
- vienos dozės tyrimas, kuriame nevalgiusiems pacientams buvo skiriama 16 mg preparato dozė;
- vienos dozės tyrimas, kuriame pacientams suvalgius riebų patiekalą buvo skiriama 16 mg preparato dozė.

Atlikus vienos dozės tyrimus su 8 mg ir 16 mg preparatais, nustatyta, kad Galantamine STADA biologiškai lygiavertis referenciniam preparatui Reminyl (vartojant kartą per parą) ne tik įprastame 80–125 % biologinio lygiavertiškumo intervale, bet ir mažesniame – 90–111 % intervale pagal plotą po koncentracijos ir laiko kreivę (AUC_t) ir didžiausią koncentraciją (C_{max}). Be to, abiejų preparatų laikas iki didžiausios koncentracijos (t_{max}) buvo tame pačiame intervale.

Nuspręsta, kad vienos dozės tyrimas, kuriame skirta 24 mg galantamino dozė, moraliniu požiūriu nepriimtinas, kadangi tokia dozė neskiriama pacientams kaip pirma dozė. Vienos dozės tyrimas su 24 mg doze, buvo laikomas nepriimtiniu dėl prasto galantamino toleravimo pacientų ir sveikų savanorių populiacijoje, nebent būtų atliktas toliau nurodytas kelių dozių tyrimas, kuriame pacientams būtų skiriama ir 24 mg preparato dozė:

- Pastovaus būvio tyrimas su didžiausio stiprumo preparatu (24 mg), kuris skiriamas laipsniškai padidinus preparato dozę (pacientai lengvai užvalgę po 4 dienas vartoja 8 mg ir 16 mg preparato dozes).

Kelių dozių tyrimo protokole 24 mg dozės AUC_T ir didžiausią koncentraciją pastoviam būvyje (C_{maxss}) pasiūlyta naudoti kaip pirminius parametrus (pagal kuriuos preparatų biologinis lygiavertiškumas buvo įrodytas, atsižvelgiant į įprastą biologinio lygiavertiškumo intervalą), o mažiausia koncentracija pastoviam būvyje (C_{minss}) nebuvo apibrėžta kaip pirminis farmakokinetinis parametras. C_{minss} ir didžiausia koncentracija svyravimų metu (angl. *peak-trough fluctuation*, PTF) bei visi kitų dviejų stiprumų preparatų farmakokinetiniai parametrai laikyti antriniais parametrais.

Kelių dozių tyrimas sumodeliuotas atsižvelgiant į klinikinės sąlygas, visas tris dozes titruojant į viršų. Šiame tyrime įvykdyti visi biologinio lygiavertiškumo kriterijai, išskyrus C_{min}, kurį pareiškėjas iš pradžių apskaičiavo kaip minimalią vertę, užregistruotą per 24 val. pastoviam būvyje.

Pareiškėjas taip pat pateikė – kaip patvirtinamuosius duomenis – visų trijų stiprumų vaistinių preparatų didžiausios koncentracijos svyravimų metu (%) vertes ir kelių dozių tyrimo C_{min} pd pakartotinių matavimų, atliktų 10-ą, 11-ą ir 12-ą dienas (t. y. vartojant 24 mg dozę), analizę.

Nustatyta, kad nuo tiriamųjų priklausomas C_{minss} variacijos koeficientas (angl. *intra-subject coefficient of variation*, IS-CV) yra gerokai didesnis, palyginti su C_{maxss} (37,2 % palyginti su 11,1 %, vartojant 24 mg stiprumo preparatą). Pareiškėjas paaiškino, kad į vienos dozės tyrimų metu apskaičiuotą IS-CV atsižvelgta skaičiuojant kelių dozių tyrimo imties dydį ir kad tyrimu nebuvo numatyta nustatyti didesnio C_{minss} IS-CV. Tačiau CHMP atkreipė dėmesį, kad kadangi tyrimas buvo atliekamas taikant ne replikuotą modelį, iš tiesų IS-CV gali apimti ir preparatų skirtumus ir kad jis nėra tikrasis nuo tiriamųjų priklausomas CV. Todėl didelis CV gali rodyti tiesiog pakankamai didelį palyginamųjų preparatų poveikio charakteristikų skirtumą. Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad vartojant 8 mg ir 16 mg stiprumo preparatus, IS-CV buvo ne toks didelis (18 % ir 25 %).

CHMP paprašė pareiškėjo pagrįsti atliekant pastovaus būvio tyrimą naudoto C_{min} apskaičiavimo metodo pasirinkimą ir aptarti, kuri C_{min} apibrėžtis geriausiai atitiktų pailginto atpalaidavimo preparato charakteristikas ir suteiktų galimybę nustatyti galimus tiriamojo ir referencinio preparato skirtumus.

Aptartos trys C_{min} apibrėžtys:

- 1) **C_{minss}** – mažiausia koncentracija koncentracijos pagal laiką kreivėje pastoviam būvyje vienos dozės intervale, kuris apima koncentracijos vertę prieš vartojant preparatą.
- 2) C_{minss} – koncentracija prieš pat skiriant 4-tą dozę (**C_{pd}**).
- 3) C_{minss} – koncentracija, praėjus 24 val. po 4-os dozės, prieš skiriant kitą dozę (**C_{trough}**).

Atsižvelgdamas į visus pateiktus argumentus, CHMP sutiko, kad iš anksto nustatytos C_{minss} vertės tiksliausiai apibūdino preparato veikliosios medžiagos atpalaidavimo charakteristikas esant šioms aplinkybėms. Tačiau nė vienas iš šio parametro 90 % pasikliautinumo intervalo (PI) rodiklių nepatenka į įprastą biologinio lygiavertiškumo intervalą.

CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad aprašomieji C_{min} duomenys jau buvo pateikti iš pradžių. Kaip matyti iš protokolo, C_{min} (minimali vaisto koncentracija dozavimo intervale) pirma buvo nustatyta kaip antrinis parametras (aprašomieji statistiniai duomenis), o aprašomieji C_{min} duomenys jau buvo pateikti teikiant pirminius dokumentus. Buvo akivaizdu, kad C_{min} skaičiavimo kaip C_{minss} būdas buvo pasirinktas iš pradžių, o aprašomieji šio parametro statistiniai duomenys pateikti galutinėje tyrimo ataskaitoje. Kiti du apskaičiavimo būdai (C_{pd} ir C_{trough}) buvo atlikti *post hoc*, po to, kai tapo aišku, kad gauti pagal 90 % PI nepriimtini pirmiau apibrėžti C_{minss} duomenys.

CHMP nutarė, kad nors šiuo metu nėra išsamios rekomendacijos dėl pailginto atpalaidavimo preparatų C_{min} apskaičiavimo, rekomendacijų, susijusių su greito atpalaidavimo preparatais, negalima ekstrapoliuoti pailginto atpalaidavimo preparatams, kurie skiriasi nuo greito atpalaidavimo preparatų farmakokinetinėmis charakteristikomis. Atkreiptas dėmesys į tai, kad nors greito atpalaidavimo preparatų C_{min} ir C_{trough} turėtų būti vienodos, pailginto atpalaidavimo preparatų C_{min} ir C_{trough} paprastai skiriasi. Be to, kaip minėta pirmiau, C_{pd} ir C_{trough} apibrėžtys iš tiesų laikomos *post hoc*, todėl šališkumo lygis atliekant šį tyrimą yra nepriimtinas.

Be to, CHMP nusprendė, kad sprendimas kaip biologinio lygiavertiškumo įrodymą pateikti bendrus atlikus pastovaus būvio tyrimą gautų koncentracijų iki dozės skyrimo (C_{min}) 10-ą, 11-ą ir 12-ą dienas duomenis, užuot pateikus įprastus nesujungtus duomenis (taikant replikuotą tyrimo modelį) yra nepriimtinas.

Pareiškėjas taip pat teigė, kad % PTF yra tinkamesnis parametras pailginto atpalaidavimo preparatams vertinti. Tačiau CHMP atkreipė dėmesį į Patentuotų vaistinių preparatų komiteto (CPMP) Pranešimo dėl

modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų ir transderminių formų preparatų gairių (CPMP/EWP/280/96 corr) 5 skyrių, kuriame teigiama, kad pastovaus būvio tyrimui taikomi šie reikalavimai:

Biologinis lygiavertiškumas vertinamas remiantis AUCt, Cmax ir Cmin, taikant panašias statistines procedūras, kaip ir vertinant greito atpalaidavimo formos preparatus.

CHMP nuomone, šiose gairėse nustatyti reikalavimai yra aiškūs ir grindžiami principu, kad farmakokinetiniam vertinimui naudojant pagal kitus duomenis apskaičiuotą parametą (kaip antai % PTF) tyrimo jautrumas nustatyti galimus preparatų skirtumus sumažėja.

Iš pateiktų vienintelio kelių dozių pastoviam būvyje tyrimo rezultatų matyti, kad Cmin vertės po tiriamojo preparato skyrimo turėtų būti gerokai mažesnės už referencinio preparato. Tai preparatas, kuris turėtų veikti kaip pailginto atpalaidavimo preparatas, todėl pakankamos koncentracijos kraujo plazmoje palaikymas yra vienas iš svarbiausių su minėta farmacine forma susijusių parametų. Jeigu tiriamojo preparato Cmin vertės mažėja labiau nei vartojant referencinį preparatą, tiriamojo preparato klinikinis veiksmingumas taip pat tikriausiai bus mažesnis.

CHMP nuomone, Cmin yra svarbus greičio parametras, ypač atliekant kelių dozių biologinio lygiavertiškumo tyrimus, o įrodyti biologinį lygiavertiškumą yra svarbiausias tikslas. Be to, CHMP nutarė, kad pasirinktas analizės metodas turėjo būti aiškiai nurodytas protokole, todėl Cpd ir Ctrough *post hoc* apskaičiavimai yra nepriimtini.

CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad kalbant apie cholinesterazės inhibitorius, kaip antai galantaminą, skiriamos dozės ir terapinio poveikio ryšys nevysiškai aiškūs, todėl teikiant šią paraišką preparatų biologinio lygiavertiškumo tyrimo rezultatai yra patys svarbiausi.

CHMP padarė išvadą, Galantamine STADA ir referencinio preparato biologinis lygiavertiškumas nebuvo įrodytas ir kad iš farmakokinetinių charakteristikų matyti, kad Galantamine STADA pailginto atpalaidavimo kapsulių poveikio charakteristikos yra prastesnės nei referencinio preparato.

Todėl CHMP nusprendė, kad Galantamine STADA rizikos ir naudos santykis yra nepalankus ir kad nereikėtų suteikti jo rinkodaros teisės.

Rekomendacijos nesuteikti rinkodaros teisės pagrindas

Kadangi

- atlikus kelių dozių tyrimą, nepavyko gauti pakankamai duomenų biologiniam lygiavertiškumui įrodyti;
- ir todėl preparatų naudos ir rizikos pusiausvyra nėra palanki;

CHMP rekomendavo nesuteikti Galantamine ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros teisės.