

## **I pielikums**

***Zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, lietošanas veidu un pieteikuma iesniedzēju saraksts dalībvalstīs***

<b><u>Dalībvalsts ES/EEZ</u></b>	<b><u>Pieteikuma iesniedzējs</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Lietošanas veids</u></b>
Austrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Austrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Austrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Dānija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Dānija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

<b><u>Dalībvalsts ES/EEZ</u></b>	<b><u>Pieteikuma iesniedzējs</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Lietošanas veids</u></b>
Dānija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Somija	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Somija	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Somija	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Īrija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Īrija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Īrija	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Portugāle	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Portugāle	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Portugāle	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

<b><u>Dalībvalsts ES/EEZ</u></b>	<b><u>Pieteikuma iesniedzējs</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Lietošanas veids</u></b>
Slovākijas Republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Spānija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Spānija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Spānija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Ilgstošās darbības tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

## **II pielikums**

### ***Zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums***

## Zinātniskie secinājumi

### **Galantamine STADA un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

- Bioekvivalences jautājumi

Šī procedūra attiecas uz hibrīda pieteikumu (iesniegts saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu) galantamīnu saturošām ilgstošas darbības tabletēm. Atsauces līdzeklis ir *Reminyl* 8 mg/16 mg un 24 mg ilgstošas darbības kapsulu veidā.

Aktīvā viela galantamīns, trešējais alkaloids, ir selektīvs, konkurējošs un atgriezenisks acetilholīnesterāzes (*AChE*) inhibitors. Tas ir indicēts simptomātiskai vieglas līdz vidēji smagas Alzheimerera tipa demences ārstēšanai.

Ir veikti trīs vienreizējas devas pētījumi un viens līdzsvara koncentrācijas pētījums, lai noteiktu ilgstošās darbības *Galantamine STADA* tablešu bioekvivalenci salīdzinājumā ar atsauces zālēm – *Reminyl* ilgstošās darbības kapsulām.

Trīs vienreizējas devas pētījumus veica, lietojot 8 un 16 mg stiprumus:

- vienreizējas devas pētījums, lietojot 8 mg devu tukšā dūšā;
- vienreizējas devas pētījums, lietojot 16 mg devu tukšā dūšā;
- vienreizējas devas pētījums, lietojot 16 mg devu pēc treknas maltītes.

Vienreizējas devas pētījumos ar 8 mg un 16 mg zāļu formām pierādīta bioekvivalence ar atsauces zālēm *Reminyl* (vienreiz dienā), ne tikai tradicionālā bioekvivalences diapazonā 80–125 %, bet pat šaurākā 90–111 % diapazonā gan *AUC<sub>t</sub>*, gan *C<sub>max</sub>*. Turklāt *t<sub>max</sub>* abiem līdzekļiem bija vienā diapazonā.

Vienreizējas devas pētījumu ar 24 mg galantamīna uzskatīja par ētiski nepieņemamu, jo šādu devu pacientiem nelieto kā pirmo devu. Vienreizējas devas pētījumu ar 24 mg uzskatīja par pieņemamu sliktās galantamīna panesamības dēļ pacientiem un veselīgiem brīvprātīgajiem, ja tika veikts šāds vairāku devu pētījums, kurā izmantota 24 mg deva:

- pētījums līdzsvara koncentrācijā ar lielāku stiprumu (24 mg) pēc pakāpeniskas devas palielināšanas (8 mg un 16 mg četras dienas, katru devu lietojot pēc vieglas maltītes).

Vairākdevu pētījuma protokolā *AUC<sub>T</sub>* un *C<sub>maxss</sub>* pēc 24 mg devas lietošanas bija ierosināti kā primārie rādītāji (kuriem bioekvivalence pierādīta tradicionālā bioekvivalences diapazonā), bet *C<sub>minss</sub>* nebija definēts kā primārais farmakokinētikas rādītājs. Diviem citiem devu stiprumiem *C<sub>minss</sub>* un maksimālās un minimālās koncentrācijas svārstības (*PTF*) uzskatīja par sekundāriem rādītājiem, tāpat kā visus farmakokinētikas rādītājus.

Vairākdevu pētījums bija veidots, lai atainotu klīniskos apstākļus, pakāpeniski palielinot visas trīs devas. Šajā pētījumā tika izpildīti visi bioekvivalences kritēriji, izņemot *C<sub>min</sub>*, ko pieteikuma iesniedzējs sākotnēji aprēķināja kā minimālo vērtību, kas reģistrēta 24 stundu laikā līdzsvara apstākļos.

Turklāt pieteikuma iesniedzējs kā apliecināšus datus iesniedza arī maksimālās un minimālās koncentrācijas svārstību (*%PTF*) vērtības visiem trim stiprumiem un analīzi, izmantojot atkārtotus *C<sub>min</sub> pd* mērījumus vairākdevu pētījuma 10., 11. un 12. dienā (t. i., lietojot 24 mg devu).

Tika konstatēts, ka *C<sub>min</sub>* variāciju koeficients vienam pacientam (*IS-CV*) salīdzinājumā ar *C<sub>max</sub>* (37,2 % attiecībā pret 11,1 % 24 mg stiprumam) ir ievērojami lielāks. Pieteikuma iesniedzējs skaidroja, ka *IS-CV* vienreizējas devas pētījumos ņemts vērā vairākdevu pētījuma paraugkopas lieluma aprēķināšanai, un pētījums nebija ielānots lielāka *C<sub>min</sub>* *IS-CV* noteikšanai. Tomēr *CHMP* pieņēma zināšanai, ka, tā kā pētījumam nebija replikatīvs plānojums, *IS-CV* patiesībā var arī ietvert atšķirības starp līdzekļiem un reāli neatspoguļo *CV* vienam pacientam. Tādēļ liels *CV* var tikai atspoguļot pietiekami lielu atšķirību starp salīdzināto līdzekļu efektivitāti. Tika ņemts vērā arī, ka *IS-CV* 8 mg un 16 mg stiprumam nebija tik liels (18 % un 25 %).

*CHMP* lūdza pieteikuma iesniedzēju sniegt pamatojumu *C<sub>min</sub>* aprēķināšanai izmantotās metodes izvēlei līdzsvara koncentrācijas pētījumā un apspriest arī, kura *C<sub>min</sub>* definīcija labāk atspoguļotu līdzekļa ilgstošās darbības īpašības un ļautu noteikt iespējamās atšķirības starp pārbaudāmo un atsauces līdzekli.

Apsprieda trīs *C<sub>min</sub>* definīcijas:

- 1) ***C<sub>min</sub>*** definēja kā zemāko koncentrāciju uz koncentrācijas-laika līknes līdzsvara koncentrācijā vienā dozēšanas intervālā, kas ietvēra koncentrācijas vērtību pirms devas lietošanas;
- 2) *C<sub>min</sub>* definēja kā koncentrāciju tieši pirms 4. devas lietošanas (***C<sub>pd</sub>***);
- 3) *C<sub>min</sub>* definēja kā koncentrāciju 24 h pēc 4. devas lietošanas tieši pirms nākamās devas lietošanas laika (***C<sub>trough</sub>***).

Ņemot vērā visus iesniegtos argumentus, *CHMP* piekrita, ka sākotnēji iepriekš noteiktās *C<sub>min</sub>* vērtības visatbilstošāk raksturo līdzekļa atbrīvošanos šajā situācijā. Tomēr neviens no šā parametra 90 % *TI* neatbilst standarta bioekvivalences robežām.

Tāpat *CHMP* ņēma vērā, ka sākotnēji jau ziņots par aprakstošiem *C<sub>min</sub>* datiem. Kā redzams no protokola, *C<sub>min</sub>* (kas definēta kā minimālā zāļu koncentrācija dozēšanas intervālā) iepriekš noteikts kā sekundārais rādītājs (aprakstošā statistika), un aprakstošie *C<sub>min</sub>* dati jau norādīti sākotnējā iesniegumā. Skaidrs, ka sākotnēji priekšroka tika dota *C<sub>min</sub>* izteikšanai *C<sub>min</sub>* veidā un pētījuma gala ziņojumā iekļāva aprakstošās statistikas datus šim rādītājam. Divi citi aprēķinu veidi (*C<sub>pd</sub>* un *C<sub>trough</sub>*) tika īstenoti *post hoc* veidā pēc tam, kad kļuva skaidrs, ka iepriekš noteiktie *C<sub>min</sub>* dati nedod pieņemamu 90 % *TI*.

*CHMP* piekrita, ka, lai gan pašlaik nav sniegts skaidrs ieteikums aprēķināt *C<sub>min</sub>* ilgstošās darbības līdzekļiem, ieteikumus, kas saistīti ar tūlītējas darbības līdzekļiem, nevar ekstrapolēt attiecībā uz ilgstošās darbības līdzekļiem, kas atšķiras no tūlītējas darbības līdzekļiem ar farmakokinētiskām īpašībām. Ņēma vērā, ka, lai gan *C<sub>min</sub>* un *C<sub>trough</sub>* tūlītējas darbības preparātiem vajadzētu būt vienādām, ilgstošās darbības līdzekļiem tie parasti atšķiras. Ilgstošās darbības zāļu formas gadījumā *C<sub>min</sub>* parasti ir zemāka nekā *C<sub>trough</sub>*. Turklāt, kā minēts iepriekš, *C<sub>pd</sub>* un *C<sub>trough</sub>* definīcijas patiešām tiek apsvērtas *post-hoc*, šādi ieviešot nepieņemamu objektivitātes līmeni.

Turklāt šo pirms devas lietošanas noteikto koncentrāciju (*C<sub>min</sub>*) apkopšanu līdzsvara koncentrācijas pētījuma 10./11./12. dienā kā bioekvivalences pierādījumu neapkopotu datu vietā (replikatīvs plānojums) *CHMP* neuzskatīja par pieņemamu.

Pieteikuma iesniedzējs izteica arī argumentu, ka %*PTF* patiesībā ir labāks rādītājs ilgstošās darbības līdzekļu novērtēšanai. Tomēr *CHMP* uzsvēra pašlaik spēkā esošo *CPMP* vadlīniju par ilgstošās darbības iekšķīgi lietojamām un transdermālām zāļu formām (*Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms (CPMP/EWP/280/96 corr)* 5. nodaļu, kurā norādīts, ka uz līdzsvara koncentrācijā veiktu pētījumu attiecina sekojošo:

“Bioekvivalences novērtējums jābalsta uz  $AUC_T$ ,  $C_{max}$  un  $C_{min}$ , izmantojot līdzīgas statistiskās procedūras kā tūlītējas darbības zāļu formām.”

*CHMP* uzskatīja, ka šīs vadlīnijas prasības ir skaidras un balstītas uz principu, ka atvasināta rādītāja (piemēram,  $\%PTF$ ) izmantošana farmakokinētiskai novērtēšanai mazina jutīgumu iespējamo atšķirību konstatēšanai starp līdzekļiem.

Iesniegtie viena vairākdevu līdzsvara koncentrācijas pētījuma rezultāti pierādīja, ka  $C_{min}$  vērtības pēc pārbaudāmā līdzekļa lietošanas ir nozīmīgi zemākas nekā atsaucēs līdzeklim. Šis ir līdzeklis, kas paredzēts ilgstošai darbībai, pietiekama līmeņa uzturēšana plazmā ir viens no galvenajiem pieteikumā norādītās zāļu formas rādītājiem. Ja pārbaudāmā līdzekļa  $C_{min}$  vērtībām ir nosliece pazemināties vairāk nekā atsaucēs līdzeklim, sagaidāma arī vājāka pārbaudāmā līdzekļa klīniskā efektivitāte.

*CHMP* uzskatīja, ka  $C_{min}$  ir nozīmīgs rādītājs, īpaši vairākdevu bioekvivalences pētījumos, un ka bioekvivalences pierādīšanai ir ļoti liela nozīme. Turklāt *CHMP* piekrita, ka analīzes metodei ir jābūt skaidri norādītai protokolā, tādēļ *C<sub>pd</sub>* un *C<sub>trough post-hoc</sub>* aprēķini nav pieņemami.

Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka holīnesterāzes inhibitoriem, piemēram, galantamīnam, saistība starp lietoto devu un terapeitisko ietekmi nav pilnīgi skaidra un šā iemesla dēļ bioekvivalences pētījumu rezultātus uzskata par svarīgākajiem šajā pieteikumā.

*CHMP* secināja, ka bioekvivalence nav pierādīta, un ka farmakokinētiskās īpašības liecina par vājāku *Galantamine STADA* ilgstošās darbības kapsulu iedarbību salīdzinājumā ar atsaucēs līdzekli.

Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka *Galantamine STADA* ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, un ka reģistrācijas apliecību nedrīkst izsniegt.



## **Atteikuma pamatojums**

Tā kā

- bioekvivalence vairākdevu pētījumā netika pietiekami pierādīta;
- tādējādi ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva,

*CHMP* ieteica atteikt izsniegt reģistrācijas apliecību galantamīnam un sinonīmisku nosaukumu zālēm (skat. I pielikumu).