

Anness I

***Lista ta' ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwiet tal-prodotti mediċinali,
mod ta' kif jingħata, applikant fl-Istati Membri***

Stat Membru UE/ŻEE	L-Applikant	Isem Ivvintat Isem	Qawwa	Ghamla Farmaċewtika	Mnjen jingħata
L-Awstrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Pillola li terħi il-mediċina bil-mod	Użu orali
L-Awstrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Pillola li terħi il-mediċina bil-mod	Użu orali
L-Awstrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Pillola li terħi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Pillola li terħi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Pillola li terħi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Pillola li terħi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Id-Danimarka	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Pillola li terħi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Id-Danimarka	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Pillola li terħi il-mediċina bil-mod	Użu orali

Stat Membru UE/ŻEE	L-Applikant	Isem Ivvintat Isem	Qawwa	Ghamla Farmaċewtika	Mnjen jingħata
Id-Danimarka	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Il-Finlandja	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Il-Finlandja	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Il-Finlandja	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
L-Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
L-Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
L-Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Il-Portugall	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Il-Portugall	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Il-Portugall	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali

Stat Membru UE/ŻEE	L-Applikant	Isem Ivvinat Isem	Qawwa	Ghamla Farmaċewtika	Mnjen jingħata
Ir-Repubblika Ċeka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	8 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	16 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	24 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Spanja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Spanja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali
Spanja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Pillola li terġi il-mediċina bil-mod	Użu orali

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-rifjut

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika għal Galantamine STADA u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

- Kwistjonijiet ta' bijoekwivalenza

Din il-proċedura hija applikazzjoni ibrida (sottomessa skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata) għal pilloli b'rilaxx prolongat li fihom galantamine. Il-prodott ta' referenza huwa Reminyl 8mg/16mg u 24mg fl-għamla ta' kapsuli b'rilaxx prolongat.

Is-sustanza attiva galantamine, alkaloid terzjarju, hija inibitur riversibbli, kompetittiv u selettiv ta' acetylcholinesterase (AChE). Hija indikata għall-kura tas-sintomi ta' dimenzja ħafifa sa moderatament serja tat-tip Alzheimer.

Saru tlett studji ta' doża waħda u studju wiehed ta' stat stabbli għall-istabiliment tal-bioekwivalenza tal-pilloli b'rilaxx prolongat ta' Galantamine STADA kif imqabbla mal-prodott ta' referenza Reminyl kapsuli ta' rilaxx prolongat.

Saru tliet studji ta' doża waħda bl-użu tal-qawwiet ta' 8 u 16mg:

- Studju ta' doża waħda bid-doża ta' 8 mg f'kundizzjonijiet ta' sawm
- Studju ta' doża waħda bid-doża ta' 16 mg f'kundizzjonijiet ta' sawm
- Studju ta' doża waħda bid-doża ta' 16 mg wara ikel b'ħafna xaħam

Studji b'doża waħda bil-formolazzjonijiet ta' 8 mg u 16 mg urew bioekwivalenza mal-prodott ta' referenza Reminyl (darba kuljum), mhux biss fil-firxa konvenzjonali ta' bioekwivalenza ta' 80-125%, iżda f'firxa anke aktar stretta ta' 90-111% kemm għall AUC_T kif ukoll għal C_{max}. Barra minn hekk, t_{max} kien fl-istess firxa għaż-żewġ prodotti.

Studju ta' doża waħda b'galantamine 24 mg ma kienx ikkunsidrat etikament aċċettabbli minħabba li doża bħal dik ma tingħatax bħala l-ewwel doża lill-pazjenti. Studju ta' doża waħda ta' 24 mg kien ikkunsidrat aċċettabbli minħabba t-tolleranza baxxa għal galantamine f'pazjenti u f'voluntiera b'saħħithom, diment li jsir dan l-istudju b'dożi multipli, li kien jinkludi d-doża ta' 24 mg:

- Studju bi stat fiss bl-ogħla qawwa (24 mg) wara żieda gradwali tad-doża (8 mg u 16 mg għal 4 jiem kull waħda bid-dożaġġ wara ikla ħafifa).

Fil-protokoll tal-istudju, tal-istudju bid-doża multipla, AUC_T u C_{max} wara d-doża ta' 24 mg ġew proposti bħala l-parametri primarji (li għalihom, il-bioekwivalenza intweriet fil-firxa ta' bioekwivalenza konvenzjonali), filwaqt li C_{min} ma kienx definit bħala parametru farmakokinetiku primarju. C_{min} u l-'peak-trough fluctuation' (PTF) kienu ikkunsidrati bħala parametri sekondarji kif ukoll il-parametri farmakokinetiċi għaż-żewġ qawwiet ta' dożaġġ l-oħrajn.

L-istudju tad-doża multipla kien iddisinjat sabiex jirrifletti l-kundizzjonijiet kliniċi permezz ta' titrazzjoni 'l fuq tat-tliet dożi. Il-kriterji ta' bioekwivalenza kollha ġew issodisfati f'dan l-istudju, ħlief għal C_{min}, li oriġinarjament l-Applikant kien ikkalkula bħala l-valur minimu irrekordjat matul 24 siegħa fi stat-stabbli.

Barra minn hekk, l-Applikant ippreżenta wkoll bħala dejta ta' appoġġ, il-valuri tal-peak-trough fluctuation (%PTF) għat-tliet qawwiet kollha u analiżi li tuża kejl ripetut ta' C_{min} pd fil-jiem 10, 11 u 12 (jiġifieri mad-doża ta' 24 mg) tal-istudju tad-doża multipla.

Il-koeffiċjent ta' varjazzjoni intra-soġġett (IS-CV) ta' Cminss instab li huwa ogħla sewwa meta mqabbel ma' Cmaxss (37.2 % vs. 11.1% għall-qawwa ta' 24mg). L-Applikant spjega li l-IS-CV tal-istudju b'doża waħda kienu ġew ikkunsidrati fil-kalkoli għad-daqs tal-kampjun tal-istudju bid-doża multipla u li l-istudju ma kienx mgħammar għall-IS-CV ogħla ta' Cminss. Madankollu, is-CHMP innota li minħabba li l-istudju ma kellux disinn replikat, l-IS-CV jista' fil-fatt jinkludi differenzi bejn il-prodotti u mhuwiex CV veru tal-intra-soġġett. Għalhekk is-CV għoli jista' jkun biss riflessjoni ta' differenza kbira biżżejjed bejn il-prestazzjoni tal-prodotti mqabbla. Kien innutat ukoll li l-IS-CV ma kienx għoli daqshekk għall-qawwiet ta' 8mg u 16mg (18% u 25%).

L-Applikant kien mitlub mis-CHMP illi jipprovdni ġustifikazzjoni għall-għażla tal-metodu għall-kalkolu ta' Cmin fl-istudju ta' stat-stabbli u anki biex jiddiskuti liema definizzjoni ta' Cmin tkun tirrifletti l-aħjar il-karatteristiċi ta' rilaxx prolongat tal-prodott u li tippermetti li jkun identifkati differenzi possibbli bejn il-prodott test u l-prodott ta' referenza.

Ġew diskussi tlett definizzjonijiet ta' Cmin:

- 1) **Cminss** definit bħala l-inqas konċentrazzjoni fuq kurva ta' konċentrazzjoni-hin fi stat-stabbli fi hdn intervall ta' dożaġġ wieħed inkluż il-valur ta' konċentrazzjoni ta' qabel id-doża.
- 2) Cminss definit bħala l-konċentrazzjoni immedjata qabel ir-raba' doża (**Cpd**)
- 3) Cminss definit bħala l-konċentrazzjoni wara 24 siegħa wara r-raba' doża immedjatament qabel ma tkun se tingħata d-doża li jmiss (**Ctrough**)

Wara li kkunsidra l-argumenti kollha pprezentati, is-CHMP qabel li l-valuri ta' Cminss oriġinarjament speċifikati minn qabel kienu l-aktar li jiddeskrivu tajjeb il-karatteristiċi ta' rilaxx tal-prodott f'din is-sitwazzjoni. Madankollu xejn mid-90%CI għal dan il-parametru ma qabel mal-limiti standard ta' bijoekwivalenza.

Kien innutat ukoll mis-CHMP li d-dejta deskrittiva ta' Cmin kienet diġà ġiet irrapportata fil-bidu. Kif jidher ċar mill-protokoll, Cmin (definit bħala konċentrazzjoni minima tal-medicina fl-intervall tad-dożaġġ) kien speċifikat minn qabel bħala parametru sekondarju (statistika deskrittiva) u dejta deskrittiva għal Cmin kienet diġà ġiet irrapportata fis-sottomissjoni inizjali. Kien ċar li, inizjalment kien ippreferut il-mod ta' komputazzjoni ta' Cmin bħala Cminss, u statistika deskrittiva għal dan il-parametru ġiet sottomessa fir-rapport finali tal-istudju. Iż-żewġ modijiet l-oħra għall-kalkoli (Cpd u Ctrough) saru post hoc wara li kien ċar li id-data Cminss speċifikata minn qabel ma wasslitx għal 90%CI aċċettabbli.

Is-CHMP qabel li għalkemm bħalissa ma hemm l-ebda rakkomandazzjoni esplicita għall-komputazzjoni ta' Cmin għal prodotti ta' rilaxx prolongat, rakkomandazzjonijiet relatati ma' prodotti ta' rilaxx immedjat ma jistgħux jiġu estrapolati għal prodotti b'rilaxx prolongat, li huma differenti mill-prodotti ta' rilaxx immedjat fir-rigward tal-għamla tal-profil farmakokinetiku. Kien innutat li filwaqt li Cmin u Ctrough għandhom ikunu l-istess għall-prodotti ta' rilaxx immedjat, huma normalment ikunu differenti għall-prodotti b'rilaxx prolongat. Fil-każ tal-formolazzjonijiet b'rilaxx prolongat, Cmin huwa normalment aktar baxx minn Ctrough. Barra minn hekk, kif imsemmi qabel, id-definizzjonijiet ta' Cpd u Ctrough huma fil-fatt ikkunsidrati post-hoc, u hekk jintroduċu livell mhux aċċettabbli ta' żbilanċ.

Barra minn hekk, il-ġabra flimkien tal-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża (Cmin) fl-istudju ta' stat stabli fil-jum 10/11/12 bħala prova tal-bioekwivalenza minflok id-dejta standard mhux miġbura flimkien (disinn ta' replika), ma kinitx ikkunsidrata aċċettabbli mis-CHMP.

L-Applikant sehaq ukoll li l-%PTF huwa fil-fatt parametru aħjar għall-valutazzjoni ta' prodotti b'rilaxx prolongat. Madankollu, is-CHMP enfasizza s-Sezzjoni 5 tan-Nota eżistenti tas-CHMP għall-Gwida dwar Għamliet ta' Dożaġġ Orali u Transdermal b'Rilaxx Modifikat (Note for Guidance on Modified Release

Oral and Transdermal Dosage Forms) (CPMP/EWP/280/96 corr), li tistqarr li dan li ġej japplika għall-istudju bi stat stabbli:

“Il-valutazzjoni tal-bijoeqwivalenza għandha tkun ibbażata fuq AUC_T, C_{max} u C_{min} bl-applikazzjoni ta' proċeduri statistiċi simili għal dawk tal-formolazzjonijiet ta' rilaxx immedjat.”

Is-CHMP kien tal-opinjoni li l-ħtiġijiet ta' din il-linja gwida huma ċari u huma bbażati fuq il-prinċipju li l-użu ta' parametru derivat (bħal %PTF) għall-evalwazzjoni farmakokinetika inaqas is-sensittività li tkun innutata differenza possibbli bejn il-prodotti.

Ir-rizultati ppreżentati tad-doża singola multipla urew li l-valuri ta' C_{min} wara t-test fuq il-prodott huma probabbli li jkunu inqas sewwa meta mqabblin mal-prodott ta' referenza. Dan huwa prodott li kien maħsub li jippreżenta karatteristiċi ta' rilaxx prolungat u għalhekk iż-żamma ta' biżżejjed livelli fil-plasma hija fost il-parametri prinċipali relatati mal-għamla farmaċewtika kklejmajata. Jekk il-valuri C_{min} tal-prodott tat-test għandhom it-tendenza li jonqsu aktar mill-prodott ta' referenza, wieħed jista' jistenna wkoll effikaċja klinika aktar baxxa tal-prodott tat-test.

Is-CHMP kien tal-opinjoni li C_{min} huwa kkunsidrat bħala parametru tar-rata importanti speċjalment fi studji ta' bijoeqwivalenza ta' doži multipli, u li t-turija tal-bijoeqwivalenza hija ta' importanza kbira. Barra minn hekk, is-CHMP qabel li l-metodu tal-analiżi kellu jkun indikat b'mod ċar fil-protokoll, u li għalhekk kalkoli post-hoc ta' C_{pd} u C_{trough} ma kinux aċċettabbli.

Barra minn hekk is-CHMP kien ukoll tal-opinjoni li għal inibituri ta' cholinesterase bħal galantamine, ir-relazzjoni bejn id-doża mogħtija u l-effett terapewtiku mhijiex ċara għal kollox, u għal din ir-raġuni, ir-rizultati mill-istudji ta' bijoeqwivalenza huma kkunsidrati ta' importanza prinċipali f'din l-applikazzjoni.

Is-CHMP ikkonkluda li l-bijoeqwivalenza ma kinitx intweriet u li l-karatteristiċi farmakokinetiċi jissuġġerixxu prestazzjoni inferjuri ta' Galantamine STADA kapsuli b'rilaxx prolungat meta mqabbla mal-prodott ta' referenza.

Għalhekk, is-CHMP kien tal-opinjoni li l-proporzjon ta' riskju benefiċċju ta' Galantamine STADA huwa negattiv u li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ma għandhiex tingħata.

Raġunijiet għar-rifjut

Billi

- Il-bijoekwivalenza fl-istudju tad-doża multipla ma ntwerietx biżżejjed.
- Għalhekk, il-bilanċ benefiċċju-riskju mhux ien pozittiv.

is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Galantamine u ismijiet assoċjati (ara Anness I).