

Aneks I

Wykaz nazw, postać farmaceutyczna, moc produktów leczniczych, droga podania oraz wnioskodawca w państwach członkowskich

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Czechy	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Czechy	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Czechy	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Dania	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Dania	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Dania	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Irlandia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Irlandia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Irlandia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Portugália	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Portugália	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna Nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Portugália	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Słowacja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	8 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Słowacja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	16 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Słowacja	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	24 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Hiszpania	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Hiszpania	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Hiszpania	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Galantamine STADA i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

- Zagadnienia dotyczące równoważności biologicznej

Niniejsza procedura dotyczy wniosku hybrydowego (złożonego na mocy art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami) dotyczącego tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających galantaminę. Produktem referencyjnym jest preparat Reminyl kapsułki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 8 mg, 16 mg i 24 mg.

Substancja czynna – galantamina, alkaloid trzeciorzędowy – jest wybiórczym, kompetycyjnym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy (AChE). Produkt jest wskazany w objawowym leczeniu otępienia typu Alzheimer'a o łagodnym i umiarkowanym nasileniu.

W celu ustalenia równoważności biologicznej preparatu Galantamine STADA tabletki o przedłużonym uwalnianiu z produktem referencyjnym Reminyl kapsułki o przedłużonym uwalnianiu przeprowadzono trzy badania dawki pojedynczej i jedno badanie stanu stacjonarnego.

Trzy badania dawki pojedynczej przeprowadzono z zastosowaniem tabletek o mocy 8 i 16 mg:

- badanie dawki pojedynczej z dawką 8 mg w warunkach na czczo;
- badanie dawki pojedynczej z dawką 16 mg w warunkach na czczo;
- badanie dawki pojedynczej z dawką 16 mg po posiłku bogatotłuszczowym.

W badaniach dawki pojedynczej z dawkami 8 mg i 16 mg wykazano równoważność biologiczną z produktem referencyjnym Reminyl (stosowanym raz na dobę), nie tylko w konwencjonalnie stosowanym zakresie równoważności biologicznej 80–125%, lecz nawet w ściślejszym zakresie 90–111% zarówno dla AUC_t (całkowitego pola pod krzywą), jak i C_{max}. Ponadto wykazano jednakowe zakresy t_{max} dla obu produktów.

Uznano, że badanie dawki pojedynczej z dawką 24 mg galantaminy jest niemożliwe do zaakceptowania z etycznego punktu widzenia, ponieważ takiej dawki nie stosuje się u pacjentów jako dawki pierwszorazowej. Z powodu złej tolerancji galantaminy przez pacjentów i przez zdrowych ochotników badanie dawki pojedynczej z dawką 24 mg zostało uznane za możliwe do zaakceptowania przy założeniu, że przeprowadzono kolejne badanie dawek wielokrotnych, w którym stosowano dawkę 24 mg:

- Badanie w stanie stacjonarnym z najwyższą dawką (24 mg) podawaną po stopniowym zwiększaniu dawki (8 mg i 16 mg przez 4 dni podawane po lekkim posiłku).

W protokole badania dawek wielokrotnych jako parametry pierwszoplanowe zaproponowano AUC_T (całkowite pole pod krzywą) i C_{maxss} (maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym) po podaniu dawki 24 mg (dla których wykazano równoważność biologiczną w konwencjonalnym zakresie równoważności biologicznej), natomiast C_{minss} (minimalne stężenie w stanie stacjonarnym) nie zostało wybrane jako pierwszoplanowy parametr farmakokinetyczny. C_{minss} i fluktuacje stężenia leku między szczytowym a minimalnym (ang. peak-trough fluctuation, PTF) uznano za parametry drugoplanowe, podobnie jak wszystkie parametry farmakokinetyczne dla pozostałych dwóch mocy.

Badanie dawek wielokrotnych zostało zaprojektowane w celu odzwierciedlenia warunków klinicznych poprzez stopniowe zwiększanie wszystkich trzech dawek. W tym badaniu spełnione zostały wszystkie

kryteria równoważności biologicznej z wyjątkiem C_{min} , które wnioskodawca pierwotnie ustalił jako minimalną wartość odnotowaną w czasie 24 godzin stanu stacjonarnego.

Ponadto wnioskodawca przedstawił jako dane pomocnicze wartości fluktuacji stężenia leku między szczytowym a minimalnym (%PTF) dla wszystkich trzech mocy i analizę wykorzystującą powtarzane pomiary C_{min} pd (stężenie minimalne przed podaniem dawki) w dniach 10., 11. i 12. (tj. w przypadku dawki 24 mg) badania dawek wielokrotnych.

Okazało się, że współczynnik zmienności wewnątrzsobniczej (ang. intra-subject coefficient of variation, IS-CV) dla C_{minss} jest znacznie wyższy w porównaniu z C_{maxss} (37,2% w porównaniu z 11,1% dla mocy 24 mg). Wnioskodawca wyjaśnił, że przy określeniu wielkości próby w badaniu dawek wielokrotnych wzięto pod uwagę IS-CV z badań dawki pojedynczej i że badanie nie miało mocy dla wyższego IS-CV C_{minss} . CHMP zwrócił jednak uwagę, że ponieważ badanie nie miało powtarzalnego projektu, IS-CV może w rzeczywistości zawierać także różnice pomiędzy produktami i współczynnikiem zmienności wewnątrzsobniczej (IS-CV). Wysoki CV może zatem po prostu odzwierciedlać wystarczająco dużą różnicę pomiędzy działaniem porównywanych produktów. Odnotowano także, że IS-CV nie był tak wysoki dla mocy 8 mg i 16 mg (18% i 25%).

CHMP zwrócił się do wnioskodawcy o przedstawienie uzasadnienia wyboru metody ustalenia C_{min} w badaniu dotyczącym stanu stacjonarnego oraz o omówienie, jakie określenie C_{min} najlepiej odzwierciedli właściwości przedłużonego uwalniania produktu i umożliwi wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy produktem testowanym i produktem referencyjnym.

Omówiono trzy definicje C_{min} :

- 1) **C_{minss}** określone jako najniższe stężenie na krzywej zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie przerwy w dawkowaniu z uwzględnieniem wartości przed podaniem dawki.
- 2) C_{minss} określone jako stężenie bezpośrednio przed podaniem czwartej dawki (**Cpd**).
- 3) C_{minss} określone jako stężenie w 24 godziny po podaniu czwartej dawki bezpośrednio przed podaniem następnego dawki (**Ctrough**).

Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione argumenty, CHMP zgodził się, że pierwotnie ustalone wartości C_{minss} najbardziej odpowiednio opisują cechy uwalniania produktu w tej sytuacji. Jednak żaden z 90-procentowych CI dla tego parametru nie odpowiada standardowemu zakresowi równoważności biologicznej.

CHMP zwrócił również uwagę, że opisowe dane dla C_{min} zostały już podane na wstępie. Z protokołu badania wynika, że C_{min} (określone jako minimalne stężenie leku w przerwie pomiędzy dawkami) było wcześniej ustalonym parametrem drugoplanowym (statystyczne dane opisowe), a opisowe dane dla C_{min} były już podane w pierwotnym wniosku. Było jasne, że wstępnie preferowano przetworzenie C_{min} na C_{minss} , a statystyczne dane opisowe dla tego parametru zostały przedstawione w końcowym raporcie badania. Dwa pozostałe sposoby obliczeń (Cpd i Ctrough) zostały wprowadzone post hoc, kiedy okazało się, że wcześniej określone C_{minss} nie znalazło się w możliwym do zaakceptowania 90-procentowym CI.

CHMP uznał, że chociaż brak jednoznacznych zaleceń dotyczących przetwarzania C_{min} dla produktów o przedłużonym uwalnianiu, obecnie zalecenia związane z produktami o natychmiastowym uwalnianiu nie mogą być przeniesione na produkty o przedłużonym uwalnianiu, których profil farmakokinetyczny różni się od profilu produktów o natychmiastowym uwalnianiu. Zwrócono uwagę, że podczas gdy C_{min} i Ctrough w przypadku produktów o natychmiastowym uwalnianiu powinny być jednakowe, w przypadku produktów o przedłużonym uwalnianiu zazwyczaj się różnią. W przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu C_{min} jest zazwyczaj niższe od Ctrough. Ponadto, jak wcześniej

wspomniano, definicje C_{pd} i C_{trough} zostały w rzeczywistości rozważone post hoc, co wprowadza niedopuszczalny poziom obciążenia.

Ponadto CHMP uznał, że zebrane stężenia przed podaniem dawki (C_{min}) w badaniu dotyczącym stanu stacjonarnego w dniu 10., 11. i 12. nie mogą służyć za dowód równoważności biologicznej w zastępstwie standardowych niezbiornych danych (projekt powtarzalny).

Wnioskodawca twierdził także, że podczas oceny produktów o przedłużonym uwalnianiu %PTF jest w rzeczywistości lepszym parametrem. CHMP zwrócił jednak uwagę na punkt 5 obecnie obowiązujących wytycznych dotyczących doustnej i przezskórnej postaci o przedłużonym uwalnianiu (CPMP/EWP/280/96 popr.), który stanowi, że badania stanu stabilnego dotyczy, co następuje:

„Ocena równoważności biologicznej będzie oparta na określeniu AUC_T, C_{max} i C_{min} z zastosowaniem podobnych metod statystycznych jak w przypadku preparatów o natychmiastowym uwalnianiu”.

Według CHMP wymagania tych wytycznych są wyraźne i opierają się zasadzie, że stosowanie zmienionego parametru (takiego jak %PTF) podczas oceny właściwości farmakokinetycznych zmniejsza czułość wykrywania możliwych różnic pomiędzy produktami.

Przedstawione wyniki badania pojedynczej wielokrotnej dawki w stanie stacjonarnym wskazały, że wartości C_{min} po podaniu ocenianego produktu są prawdopodobnie znacznie niższe w porównaniu z produktem referencyjnym. Produkt ma być lekiem o przedłużonym uwalnianiu, a zatem utrzymanie dostatecznych poziomów w surowicy jest jednym z głównych parametrów związanych z taką postacią farmaceutyczną. Jeśli wartości C_{min} testowanego produktu wykazują tendencję do zmniejszania się bardziej niż w przypadku produktu referencyjnego, można się także spodziewać mniejszej skuteczności klinicznej produktu testowanego.

CHMP uznał, że C_{min} jest traktowane jako istotny parametr oceny zwłaszcza w badaniach równoważności biologicznej dawek wielokrotnych i że wykazanie równoważności biologicznej ma nadrzędne znaczenie. Ponadto CHMP uznał, że metoda analizy powinna być wyraźnie wskazana w protokole, dlatego też nie można uznać ustaleń post hoc C_{pd} i C_{trough}.

Ponadto zdaniem CHMP w przypadku inhibitorów cholinesterazy, takich jak galantamina, związek pomiędzy podaną dawką i skutkiem leczniczym nie jest całkowicie jasny i z tego powodu wyniki badań równoważności biologicznej są uważane za szczególnie istotne dla tego wniosku.

CHMP uznał, że nie wykazano równoważności biologicznej i że właściwości farmakokinetyczne sugerują gorsze działanie produktu Galantamine STADA kapsułki o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z produktem referencyjnym.

CHMP uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Galantamine STADA jest niekorzystny i nie należy przyznawać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Podstawy do odmowy

Zważywszy, że:

- w badaniu dawek wielokrotnych nie wykazano dostatecznie równoważności biologicznej;
- stosunek korzyści do ryzyka jest zatem niekorzystny.

CHMP zalecił odmowę udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Galantamine i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).