

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică, concentrațiile produselor medicamentoase, calea de administrare, solicitantul din statele membre

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Republica Cehă	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Republica Cehă	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Republica Cehă	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Danemarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Danemarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Danemarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Finlanda	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Finlanda	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Finlanda	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Portugalia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Portugalia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Portugalia	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Republica Slovacia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Republica Slovacia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Republica Slovacia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Spania	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Spania	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
Spania	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru refuz

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Galantamine STADA și denumirile asociate (vezi Anexa I)

- Aspecte de bioechivalență

Această procedură se referă la o cerere hibridă (înaintată în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată) pentru comprimate cu eliberare prelungită care conțin galantamină. Produsul de referință este Reminyl 8 mg/16 mg și 24 mg sub formă de capsule cu eliberare prelungită.

Substanța activă, galantamina, un alcaloid terțiar, este un inhibitor selectiv, competitiv și reversibil al acetilcolinesterazei (AChE). Aceasta este indicată pentru tratamentul simptomatic al demenței ușoare până la moderat severe de tip Alzheimer.

Au fost desfășurate trei studii cu doză unică și un studiu la starea de echilibru pentru a stabili bioechivalența comprimatelor cu eliberare prelungită de Galantamine STADA cu produsul de referință Reminyl capsule cu eliberare prelungită.

Cele trei studii cu doză unică au fost realizate utilizându-se concentrațiile de 8 și 16 mg:

- Un studiu cu doză unică cu concentrația de 8 mg în condiții a jeun
- Un studiu cu doză unică cu concentrația de 16 mg în condiții a jeun
- Un studiu cu doză unică cu concentrația de 16 mg după o masă bogată în grăsimi

Studiile cu doză unică cu formulele de 8 mg și 16 mg au demonstrat bioechivalența cu produsul de referință Reminyl (administrat o dată pe zi) nu doar în intervalul convențional de bioechivalență de 80-125%, ci și într-un interval chiar mai strâns de 90-111% atât pentru ASC_T, cât și pentru C_{max}. În plus, t_{max} s-a situat în același interval pentru ambele produse.

Un studiu cu doză unică cu galantamină 24 mg nu a fost considerat acceptabil din punct de vedere etic întrucât o astfel de doză nu se administrează ca primă doză la pacienți. Un studiu cu doză unică de 24 mg a fost considerat acceptabil datorită tolerabilității scăzute a galantaminei la pacienți și la voluntari sănătoși, cu condiția să fie efectuat următorul studiu cu doze multiple, care să includă doza de 24 mg:

- Un studiu la starea de echilibru cu concentrația maximă (24 mg) după creșterea treptată a dozei (8 mg și 16 mg timp de 4 zile, fiecare cu o dozare în urma unei mese ușoare).

În protocolul de studiu al studiului cu doze multiple, s-au propus ASC_T și C_{maxss} după administrarea dozei de 24 mg drept parametri primari (pentru care bioechivalența a fost demonstrată în intervalul convențional de bioechivalență), în timp ce C_{minss} nu a fost definit drept parametru farmacocinetic primar. C_{minss} și fluctuația punct maxim-punct minim (PTF) au fost considerate drept parametri secundari, ca și toți parametrii farmacocinetici pentru celelalte două concentrații de dozare.

Studiul cu doze multiple a fost conceput să reflecte condițiile clinice prin titrarea ascendentă a tuturor celor trei doze. Toate criteriile de bioechivalență au fost întrunite în acest studiu, cu excepția C_{min}, pe care solicitantul a calculat-o inițial drept valoarea minimă înregistrată pe parcursul a 24 de ore la starea de echilibru.

De asemenea, solicitantul a prezentat, în plus, ca date justificative valorile fluctuației punct maxim-punct minim (%PTF) pentru toate cele trei concentrații și o analiză care utilizează măsurători repetate ale C_{min} pd în zilele 10, 11 și 12 (respectiv, la doza de 24 mg) din studiul cu doze multiple.

Coeficientul de variație între subiecți (IS-CV) al C_{min} s-a constatat a fi sensibil mai ridicat în comparație cu C_{max} (37,2 % față de 11,1% pentru concentrația de 24 mg). Solicitantul a explicat că IS-CV din studiile cu doză unică a fost luat în considerare pentru calcularea mărimii eșantionului în cadrul studiului cu doze multiple și că studiul nu a fost conceput statistic pentru un IS-CV mai mare al C_{min}. Cu toate acestea, CHMP a remarcat că, întrucât studiul nu a avut o structură replicat, IS-CV poate include, de fapt, și diferențe între produse și nu este un coeficient real de variație între subiecți. Coeficientul de variație ridicat poate reflecta deci doar o diferență suficient de mare între performanțele produselor comparate. S-a menționat, de asemenea, că IS-CV nu a fost la fel de ridicat pentru concentrațiile de 8 mg și 16 mg (18% și 25%).

CHMP a cerut solicitantului să motiveze alegerea metodei de calculare a C_{min} în studiul la starea de echilibru și, de asemenea, să examineze care definiție a C_{min} ar reflecta cel mai bine caracteristicile de eliberare prelungită ale produsului și ar permite detectarea unor posibile diferențe între produsul de test și produsul de referință.

Au fost discutate trei definiții ale C_{min}:

- 1) **C_{min}** definită drept concentrația minimă pe o curbă concentrație-timp la starea de echilibru în cadrul unui singur interval de dozare, incluzând valoarea concentrației de dinainte de dozare.
- 2) C_{min} definită drept concentrația imediat de dinaintea celei de-a patra doze (**C_{pd}**)
- 3) C_{min} definită drept concentrația la 24 de ore după cea de-a patra doză, imediat înainte de momentul în care ar fi administrată următoarea doză (**C_{trough}**)

Luând în considerare toate argumentele prezentate, CHMP a fost de acord că valorile C_{min} pre-specificate inițial descriu cel mai adecvat caracteristicile de eliberare ale produsului în această situație. Cu toate acestea, niciunul din intervalele de încredere de 90% pentru acest parametru nu se încadrează în limitele de bioechivalență standard.

CHMP a remarcat, de asemenea, că date descriptive despre C_{min} au fost deja raportate inițial. După cum rezultă din protocol, C_{min} (definită drept concentrația minimă a medicamentului în intervalul de dozare) a fost pre-specificată drept parametru secundar (statistică descriptivă), date descriptive despre C_{min} fiind deja raportate în cadrul prezentării inițiale. A fost clar că modul de calculare a C_{min} ca C_{min} a fost preferat inițial, statisticile descriptive pentru acest parametru fiind prezentate în raportul de studiu final. Celelalte două moduri de calcul (C_{pd} și C_{trough}) au fost realizate *post-hoc* după ce a devenit evident că datele pre-specificate despre C_{min} nu conduc la un interval de încredere de 90% acceptabil.

CHMP a fost de acord că, deși nu există o recomandare explicită privind calcularea C_{min} pentru produsele cu eliberare prelungită în momentul de față, recomandările legate de produsele cu eliberare imediată nu pot fi extrapolate asupra produselor cu eliberare prelungită, care diferă de cele cu eliberare imediată prin forma profilului farmacocinetic. S-a menționat că, deși C_{min} și C_{trough} ar trebui să fie identice pentru produsele cu eliberare imediată, acestea diferă, de obicei, pentru produsele cu eliberare prelungită. În cazul formulelor cu eliberare prelungită, C_{min} este, de obicei, mai scăzută decât C_{trough}. De asemenea, după cum s-a menționat anterior, definițiile C_{pd} și C_{trough} sunt într-adevăr considerate *post-hoc*, ceea ce introduce un nivel inacceptabil de subiectivitate.

În plus, comasarea concentrațiilor pre-dozare (C_{min}) în studiul la starea de echilibru în ziua 10/11/12 ca dovadă a bioechivalenței în locul datelor necomasate standard (structură replicată) nu a fost considerată acceptabilă de către CHMP.

Solicitantul a argumentat, de asemenea, că %PTF este, de fapt, un parametru mai bun pentru evaluarea produselor cu eliberare prelungită. Cu toate acestea, CHMP a evidențiat punctul 5 din actuala Notă a CPMP pentru orientări privind formele de dozare orale și transdermice cu eliberare modificată

(CPMP/EWP/280/96 cor.), care menționează că următoarea formulare este valabilă pentru studiul la starea de echilibru:

„Evaluarea bioechivalenței se va baza pe ASC_T, C_{max} și C_{min}, aplicând proceduri statistice similare cu cele pentru formulele cu eliberare imediată.”

CHMP a fost de părere că cerințele acestei orientări sunt clare și că se bazează pe principiul potrivit căruia utilizarea unui parametru derivat (precum %PTF) pentru evaluarea farmacocinetică reduce sensibilitatea de detectare a unei posibile diferențe între produse.

Rezultatele prezentate ale singurului studiu la starea de echilibru cu doze multiple au demonstrat că valorile C_{min} după administrarea produsului de test sunt de natură a fi substanțial mai scăzute în comparație cu produsul de referință. Acesta este un produs care este conceput să prezinte caracteristici de eliberare prelungită și, prin urmare, menținerea unor concentrații plasmatice suficiente se numără printre principalii parametri asociați cu forma farmaceutică solicitată. Dacă valorile C_{min} ale produsului de test tind să scadă mai mult decât la un produs de referință, s-ar putea, de asemenea, anticipa o eficacitate clinică mai scăzută a produsului de test.

CHMP a fost de părere că C_{min} este considerat un parametru de evaluare însemnat, în special în studiile de bioechivalență cu doze multiple, și că demonstrarea bioechivalenței are o importanță capitală. În plus, CHMP a stabilit că metoda de analiză ar fi trebuit indicată în mod clar în protocol, calculele *post-hoc* ale C_{pd} și C_{trough} nefiind deci acceptabile.

De asemenea, CHMP a considerat că, pentru inhibitorii de colinesterază precum galantamina, raportul dintre doza administrată și efectul terapeutic nu este pe deplin clar și, din acest motiv, rezultatele din studiile de bioechivalență sunt considerate a fi de primă importanță în cadrul acestei cereri.

CHMP a concluzionat că bioechivalența nu a fost demonstrată, iar caracteristicile farmacocinetice sugerează o performanță inferioară a Galantamine STADA comprimate cu eliberare prelungită în comparație cu produsul de referință.

Prin urmare, CHMP a considerat că raportul risc/beneficiu pentru Galantamine STADA este negativ și că autorizația de punere pe piață nu trebuie acordată.

Motive pentru refuz

Întrucât

- Bioechivalența în studiul cu doze multiple nu a fost suficient demonstrată.
- Raportul risc/beneficiu nu este, prin urmare, pozitiv.

CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru Galantamine și denumirile asociate (vezi Anexa I).