

## **Príloha I**

***Zoznam názvov, lieková forma, sily liekov, spôsob podávania a žiadateľ  
v členských štátoch***

<b>Členský štát EU/EHP</b>	<b>Uchádzač</b>	<b>Vymyslený názov Názov</b>	<b>Množstvo aktívnej látky</b>	<b>Farmaceutická forma</b>	<b>Spôsob podávania</b>
Rakúsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Rakúsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Rakúsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Česká republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Česká republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Česká republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Dánsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Dánsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie

<b>Členský štát EU/EHP</b>	<b>Uchádzač</b>	<b>Vymyslený názov Názov</b>	<b>Množstvo aktívnej látky</b>	<b>Farmaceutická forma</b>	<b>Spôsob podávania</b>
Dánsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Fínsko	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Fínsko	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Fínsko	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Írsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Írsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Írsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Portugalsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Portugalsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Portugalsko	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie

<b>Členský štát EU/EHP</b>	<b>Uchádzač</b>	<b>Vymyslený názov Názov</b>	<b>Množstvo aktívnej látky</b>	<b>Farmaceutická forma</b>	<b>Spôsob podávania</b>
Slovenská republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	8 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	Perorálne použitie
Slovenská republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	16 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	Perorálne použitie
Slovenská republika	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	24 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	Perorálne použitie
Španielsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	Perorálne použitie
Španielsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	Perorálne použitie
Španielsko	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	Perorálne použitie

## **Príloha II**

### ***Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia***

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Galantamine STADA a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

- Otázky bioekvivalencie

Tento postup sa týka hybridnej žiadosti (predloženej podľa článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení) pre tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujúce galantamín. Referenčný liek je Reminyl 8 mg/16 mg a 24 mg vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním.

Účinná látka galantamín, terciárny alkaloid, je selektívny, kompetitívny a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy (AChE). Liek je indikovaný na symptomatickú liečbu miernej až stredne závažnej demencie Alzheimerovho typu.

Na stanovenie bioekvivalencie tabliet lieku Galantamine STADA s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s referenčným liekom Reminyl kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa uskutočnili tri štúdie skúmajúce jednu dávku a jedna štúdia skúmajúca rovnovážny stav.

Tri štúdie skúmajúce jednu dávku sa uskutočnili s použitím síl 8 a 16 mg:

- v štúdiu skúmajúcej jednu dávku sa použila dávka 8 mg za podmienok užívania lieku nalačno,
- v štúdiu skúmajúcej jednu dávku sa použila dávka 16 mg za podmienok užívania lieku nalačno,
- v štúdiu skúmajúcej jednu dávku sa použila dávka 16 mg prijatá po jedle s vysokým obsahom tuku.

V štúdiách skúmajúcich jednu dávku, v ktorých sa použili zmesi 8 mg a 16 mg, sa preukázala bioekvivalencia s referenčným liekom Reminyl (raz denne) nielen v konvenčnom rozsahu bioekvivalencie 80 – 125 %, ale dokonca aj v užšom rozsahu 90 – 111 % pre AUC<sub>T</sub>, ako aj C<sub>max</sub>. V podobnom rozsahu sa tiež nachádzala hodnota T<sub>max</sub> v prípade oboch liekov.

Štúdia skúmajúca jednu dávku, v ktorej sa použil galantamín 24 mg, sa nepovažovala z etického hľadiska za prijateľnú, pretože takáto dávka sa nepodáva pacientom ako prvá dávka. Štúdia skúmajúca jednu dávku s 24 mg sa vzhľadom na slabú tolerovateľnosť galantamínu v prípade pacientov a zdravých dobrovoľníkov považovala za prijateľnú za predpokladu uskutočnenia ďalšej štúdie, v ktorej sa bude skúmať viac dávok vrátane dávky 24 mg:

- štúdia skúmajúca rovnovážny stav s najvyššou silou (24 mg) po postupnom zvyšovaní dávky (8 mg a 16 mg počas 4 dní, podávanej vždy po ľahkom jedle).

V protokole štúdie skúmajúcej viac dávok boli navrhnuté ako primárne parametre AUC<sub>T</sub> a C<sub>maxss</sub> po dávke 24 mg (v prípade ktorých sa preukázala bioekvivalencia v konvenčnom rozsahu bioekvivalencie), zatiaľ čo hodnota C<sub>minss</sub> sa nedefinovala ako primárny farmakokinetický parameter. Za sekundárne parametre sa považovali C<sub>minss</sub> a maximálna a minimálna zmena (PTF), ako aj všetky farmakokinetické parametre pre ďalšie dve dávkovacie sily.

Štúdia skúmajúca viac dávok bola navrhnutá tak, aby odzrkadľovala klinické podmienky na základe titrácie všetkých troch dávok. V tejto štúdiu sa splnili všetky kritériá bioekvivalencie okrem C<sub>min</sub>, ktorú žiadateľ pôvodne vypočítal ako minimálnu hodnotu zaznamenanú za 24 hodín v rovnovážnom stave.

Žiadateľ predložil aj hodnoty maximálnej a minimálnej zmeny (% PTF) ako podporné údaje pre všetky tri sily a analýzu využívajúcu opakované merania C<sub>min</sub> pd na desiaty, jedenásty a dvanásty deň (t. j. v dávke 24 mg) zo štúdie skúmajúcej viac dávok.

Zistilo sa, že koeficient zmeny (IS-CV)  $C_{minss}$  v závislosti od jedinca je značne vyšší ako  $C_{maxss}$  (37,2 % v porovnaní s 11,1 % pre silu 24 mg). Žiadateľ vysvetlil, že hodnota IS-CV v štúdiách skúmajúcich jednu dávku sa brala do úvahy pre výpočet veľkosti vzorky v štúdiu skúmajúcej viac dávok a že účelom štúdie nebolo skúmať vyššie hodnoty IS-CV pre  $C_{minss}$ . Výbor CHMP však poznamenal, že vzhľadom na to, že štúdia nemala opakovaný rozvrh, hodnota IS-CV môže v skutočnosti obsahovať aj rozdiely medzi liekmi a nie je to skutočná hodnota CV v závislosti od jedinca. Vysoká hodnota CV môže práve preto odzrkadľovať dostatočne veľký rozdiel medzi účinnosťou porovnávaných liekov. Poznamenalo sa tiež, že hodnota IS-CV nebola taká vysoká pre silu 8 mg a 16 mg (18 % a 25 %).

Výbor CHMP požiadal žiadateľa, aby predložil odôvodnenie výberu metódy na výpočet  $C_{min}$  v štúdiu skúmajúcej rovnovážny stav a aby diskutoval aj o tom, ktorá definícia  $C_{min}$  by najlepšie odzrkadľovala charakteristiku lieku s predĺženým uvoľňovaním a umožnila zistiť možné rozdiely medzi testovaným a referenčným liekom.

Diskutovalo sa o troch definíciách  $C_{min}$ :

- 1)  **$C_{minss}$**  definovaná ako najnižšia koncentrácia na krivke koncentrácie a času v rovnovážnom stave v jednom dávkovacom intervale vrátane hodnoty koncentrácie pred podaním dávky,
- 2)  $C_{minss}$  definovaná ako koncentrácia bezprostredne pred štvrtou dávkou (**Cpd**),
- 3)  $C_{minss}$  definovaná ako koncentrácia 24 hodín po štvrtej dávke bezprostredne pred podaním ďalšej dávky (**Ctrough**).

Výbor CHMP vzhľadom na všetky predložené argumenty súhlasil s tým, že pôvodne špecifikované hodnoty  $C_{minss}$  najadekvátnejšie opisujú charakteristiku uvoľňovania lieku v tejto situácii. Nijaký z 90 % IS pre tento parameter však nespadá do štandardných hraníc bioekvivalencie.

Výbor CHMP tiež poznamenal, že opisné údaje  $C_{min}$  sa už hlásili na začiatku. Ako je zrejmé z protokolu, hodnota  $C_{min}$  (definovaná ako minimálna lieková koncentrácia v dávkovacom intervale) sa špecifikovala ako sekundárny parameter (opisná štatistika) a opisné údaje  $C_{min}$  sa už uviedli v pôvodnej žiadosti. Bolo zjavné, že spočiatku sa uprednostnil spôsob výpočtu  $C_{min}$  ako  $C_{minss}$  a opisná štatistika pre tento parameter sa predložila v záverečnej správe o štúdiu. Ďalšie dva spôsoby výpočtu (Cpd a Ctrough) sa uskutočnili post hoc, keď bolo zrejmé, že špecifikované údaje  $C_{minss}$  nevedli k prijateľnému 90 % IS.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že hoci v súčasnosti neexistuje nijaké výslovné odporúčanie na výpočet  $C_{min}$  pre lieky s predĺženým uvoľňovaním, odporúčania týkajúce sa liekov s okamžitým uvoľňovaním sa nemôžu uplatňovať v súvislosti s liekmi s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sa odlišujú od liekov s okamžitým uvoľňovaním vo forme farmakokinetického profilu. Poznamenalo sa, že hoci by  $C_{min}$  a Ctrough v prípade liekov s okamžitým uvoľňovaním mohli byť rovnaké, v prípade liekov s predĺženým uvoľňovaním sa zvyčajne odlišujú. V prípade zmesí s predĺženým uvoľňovaním je hodnota  $C_{min}$  zvyčajne nižšia ako Ctrough. Ako sa už uviedlo, definície Cpd a Ctrough sa v skutočnosti považujú za definície post-hoc, čím sa zavádza neprijateľný stupeň systematickej odchýlky.

Výbor CHMP tiež nepovažoval za prijateľné spájať koncentrácie pred podaním dávky ( $C_{min}$ ) v štúdiu skúmajúcej rovnovážny stav na desiaty/jedenásty/dvanásty deň ako dôkaz bioekvivalencie namiesto štandardných nespájaných údajov (opakovaný rozvrh).

Žiadateľ tiež argumentoval, že % PTF je v skutočnosti lepší parameter na hodnotenie liekov s predĺženým uvoľňovaním. Výbor CHMP však zdôraznil znenie časti 5 aktuálnej poznámky výboru CPMP k usmerneniu pre perorálne a transdermálne dávkovacie formy s modifikovaným uvoľňovaním (CPMP/EWP/280/96), ktorá uvádza, že pre štúdie skúmajúce rovnovážny stav platí:

„Hodnotenie bioekvivalencie bude založené na hodnotách AUC<sub>T</sub>, C<sub>max</sub> a C<sub>min</sub> s použitím podobných štatistických postupov ako pre zmesi s okamžitým uvoľňovaním.“

Výbor CHMP zastával názor, že požiadavky tohto usmernenia sú jasné a sú založené na princípe, že použitie odvodeného parametra (napríklad % PTF) pre farmakokinetické hodnotenie znižuje citlivosť zistenia možného rozdielu medzi liekmi.

Predložené výsledky štúdie skúmajúcej jednu dávku, viac dávok a rovnovážny stav dokázali, že hodnoty C<sub>min</sub> po testovaní lieku budú pravdepodobne podstatne nižšie ako v prípade referenčného lieku. Toto je liek, ktorý je určený na poskytnutie vlastností predĺženého uvoľňovania, zachovanie dostatočných plazmatických hladín teda patrí k hlavným parametrom spojeným s nárokovanou liekovou formou. Ak majú hodnoty C<sub>min</sub> testovaného lieku väčšiu klesajúcu tendenciu ako v prípade referenčného lieku, mohla by sa očakávať aj nižšia klinická účinnosť testovaného lieku.

Výbor CHMP zastával názor, že C<sub>min</sub> sa považuje za dôležitý hodnotiaci parameter, najmä v štúdiách bioekvivalencie skúmajúcich viac dávok, a že dôkaz bioekvivalencie má prvoradý význam. Výbor CHMP tiež pripustil, že v protokole mala byť jasne uvedená metóda analýzy a že výpočty C<sub>pd</sub> a C<sub>trough</sub> post-hoc nie sú preto prijateľné.

Výbor CHMP zastával tiež názor, že v prípade inhibítorov cholinesterázy, ako napríklad galantamín, nie je úplne jasný vzťah medzi podanou dávkou a terapeutickým účinkom a výsledky zo štúdií bioekvivalencie v tejto žiadosti sa preto považujú za výsledky prvoradého významu.

Výbor CHMP dospel k záveru, že bioekvivalencia sa nepreukázala a že z farmakokinetických charakteristík vyplýva nižšia účinnosť lieku Galantamine STADA kapsuly s predĺženým uvoľňovaním ako v prípade referenčného lieku.

Výbor CHMP preto zastáva názor, že pomer prínosu a rizika lieku Galantamine STADA je negatívny a nemalo by sa vydať povolenie na uvedenie lieku na trh.



## **Odôvodnenie zamietnutia**

Kedže

- v štúdii skúmajúcej viac dávok sa bioekvivalencia dostatočne nepreukázala,
- pomer prínosu a rizika je preto negatívny,

výbor CHMP odporučil zamietnuť udelenie povolenia na uvedenie lieku Galantamine a súvisiace názvy na trh (pozri prílohu I).