

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil, poti uporabe zdravila, predlagateljev v državah članicah

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Avstrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Avstrija	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Češka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Češka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Češka	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Danska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Danska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Danska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Finska	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Finska	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Finska	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Irska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Irska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Irska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Portugalska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Portugalska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Portugalska	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Slovaška	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predíženým uvolňovaním	8 mg	Tableta s podaljšaním sproščanjem	Peroralna uporaba
Slovaška	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predíženým uvolňovaním	16 mg	Tableta s podaljšaním sproščanjem	Peroralna uporaba
Slovaška	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predíženým uvolňovaním	24 mg	Tableta s podaljšaním sproščanjem	Peroralna uporaba
Španija	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 podaljšaním sproščanjem	Peroralna uporaba
Španija	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 podaljšaním sproščanjem	Peroralna uporaba
Španija	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 podaljšaním sproščanjem	Peroralna uporaba

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Galantamine STADA in povezanih imen (glejte Dodatek I)

- Zadržki glede biološke enakovrednosti

Ta postopek zadeva hibridno vlogo (predloženo v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena) za tablete s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo galantamin. Referenčno zdravilo je Reminyl 8 mg/16 mg in 24 mg v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem.

Zdravilna učinkovina galantamin, terciarni alkaloid, je selektivni, kompetitivni in reverzibilni zaviralec acetilholinesteraze (AChE). Indicirana je za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude demence Alzheimerjevega tipa.

Za določitev biološke enakovrednosti tablet s podaljšanim sproščanjem Galantamine STADA v primerjavi z referenčnim zdravilom Reminyl kapsule s podaljšanim sproščanjem so bile izvedene tri študije z enim odmerkom in ena študija v dinamičnem ravnovesju.

Tri študije z enim odmerkom so bile izvedene z jakostma 8 in 16 mg:

- študija z enim odmerkom z jakostjo 8 mg pri težjih preiskovancih,
- študija z enim odmerkom z jakostjo 16 mg pri težjih preiskovancih,
- študija z enim odmerkom z jakostjo 16 mg po obroku z veliko maščob.

Študije z enim odmerkom s formulacijama 8 in 16 mg so dokazale biološko enakovrednost z referenčnim zdravilom Reminyl (enkrat dnevno), vendar ne samo v običajnem razponu biološke enakovrednosti 80–125 odstotkov, ampak celo v ožjem razponu 90–111 odstotkov za vrednost AUC_t in C_{max}. Poleg tega je bila vrednost t_{max} v istem razponu za obe zdravili.

Študija z enim 24-miligramskim odmerkom galantamina se je štela za etično nesprejemljivo, ker se tak odmerek bolnikom ne daje kot prvi odmerek. Študija z enim 24-miligramskim odmerkom se je štela za sprejemljivo zaradi slabega prenašanja galantamina pri bolnikih in zdravih prostovoljcih, če je bila izvedena naslednja študija z več odmerki, v katero je bil vključen 24-miligramski odmerek:

- študija v dinamičnem ravnovesju z največjo jakostjo (24 mg) po postopnem zviševanju odmerka (8 mg in 16 mg za 4 dni z jemanjem zdravila po lahkem obroku).

V študijskem protokolu študije z več odmerki sta bila kot primarna parametra (za katera je bila biološka enakovrednost dokazana v običajnem razponu biološke enakovrednosti) predlagani vrednosti AUC_T in C_{maxss} po 24-miligramskem odmerku, vrednost C_{minss} pa ni bila opredeljena kot primarni farmakokinetični parameter. Vrednost C_{minss} ter nihanje med najmanjšo in najvišjo koncentracijo (PTF) sta bila obravnavana kot sekundarna parametra. Za drugi dve jakosti so bili obravnavani vsi farmakokinetični parametri.

Študija z več odmerki je bila zasnovana tako, da bi odražala klinične pogoje povečevanja vseh treh odmerkov. V tej študiji so bila izpolnjena vsa merila biološke enakovrednosti, razen za vrednost C_{min}, ki jo je predlagatelj prvotno izračunal kot najmanjšo vrednost, zabeleženo v 24 urah dinamičnega ravnovesja.

Poleg tega je predlagatelj kot podporne podatke predložil tudi nihanje med najmanjšo in najvišjo koncentracijo (% PTF) za vse tri jakosti ter analizo s ponovitvami meritev vrednosti C_{min} pd 10., 11. in 12. dan (tj. za 24-miligramski odmerek) študije z več odmerki.

Koeficient variacije znotraj preiskovancev (IS-CV) vrednosti Cminss je bil bistveno večji v primerjavi s Cmaxss (37,2 odstotka v primerjavi z 11,1 odstotka za jakost 24 mg). Predlagatelj je razložil, da so vrednost IS-CV iz študij z enim odmerkom upoštevali pri izračunu velikosti vzorca za študijo z več odmerki in da študija ni imela zadostne moči za večje vrednosti IS-CV za Cminss. Vendar je CHMP ugotovil, da študija ni imela zasnove s ponavljanjem, zato IS-CV morda dejansko vključuje razlike med zdraviloma in ni prava vrednost koeficienta variacije znotraj preiskovancev. Velik koeficient variacije tako morda odraža dovolj veliko razliko med zmogljivostjo primerjanih zdravil. Ugotovljeno je bilo tudi, da vrednost IS-CV ni bila tako velika za jakosti 8 mg in 16 mg (18 in 25 odstotkov).

CHMP je predlagatelja zaprosil, da predloži utemeljitev izbire metode za izračun vrednosti Cmin v dinamičnem ravnovesju ter razpravlja o tem, katera opredelitev vrednosti Cmin bi najbolje odražala značilnost podaljšanega sproščanja zdravila ter omogočila odkrivanje možnih razlik med preskušanim in referenčnim zdravilom.

Obravnavane so bile tri opredelitve vrednosti Cmin:

- 1) Vrednost **Cminss** opredeljena kot najnižja koncentracija na krivulji koncentracije v odvisnosti od časa v dinamičnem ravnovesju v enem odmernem intervalu, vključno z vrednostjo koncentracije pred odmerkom.
- 2) Vrednost Cminss opredeljena kot koncentracija tik pred četrtim odmerkom (**Cpd**).
- 3) Vrednost Cminss opredeljena kot koncentracija 24 ur po četrtem odmerku tik pred dajanjem naslednjega odmerka (**Ctrough**).

Ob upoštevanju vseh predstavljenih argumentov se je CHMP strinjal, da prvotno predhodno določene vrednosti Cminss najbolje opisujejo značilnosti sproščanja zdravila v teh okoliščinah. Vendar nobeden od 90-odstotnih intervalov zaupanja za ta parameter ne ustreza standardnim mejam biološke enakovrednosti.

CHMP je ugotovil tudi, da so o opisnih podatkih za vrednost Cmin že prvotno poročali. Kot je razvidno iz protokola, je bila vrednost Cmin (opredeljena kot najmanjša koncentracija zdravila v odmernem intervalu) predhodno določena kot sekundarni parameter (opisna statistika), o opisnih podatkih vrednosti Cmin pa so že poročali v prvotni vlogi. Jasno je bilo, da je bil način izračuna vrednosti Cmin v obliki Cminss prvotno prednostni, v končnem poročilu študije pa je bila predložena opisna statistika za ta parameter. Druga načina izračuna (Cpd in Ctrough) sta bila opravljena *post hoc* potem, ko je postalo jasno, da predhodno določeni podatki za vrednost Cminss ne daje sprejemljivega 90-odstotnega intervala zaupanja.

CHMP se je strinjal, da kljub trenutni odsotnosti izrecnega priporočila za izračun vrednosti Cmin za zdravila s podaljšanim sproščanjem priporočil za zdravila s takojšnjim sproščanjem ni možno ekstrapolirati na zdravila s podaljšanim sproščanjem, ki se razlikujejo od zdravil s takojšnjim sproščanjem glede oblike farmakokinetičnega profila. Ugotovljeno je bilo, da se vrednosti Cmin in Ctrough pri zdravilih s podaljšanim sproščanjem običajno razlikujeta, čeprav bi morali biti enaki kot pri zdravilih s takojšnjim sproščanjem. V primeru formulacij s podaljšanim sproščanjem je vrednost Cmin običajno nižja od vrednosti Ctrough. Poleg tega sta omenjeni opredelitvi vrednosti Cpd in Ctrough dejansko obravnavani *post hoc*, kar uvede nesprejemljivo raven napake.

Poleg tega je CHMP štel za nesprejemljivo združevanje predodmernih koncentracij (Cmin) v študiji dinamičnega ravnovesja 10., 11. in 12. dan kot dokaz biološke enakovrednosti namesto standardnih nezdruženih podatkov (zasnova s ponovitvami).

Predlagatelj je utemeljeval, da je vrednost % PTF dejansko boljši parameter za ocenjevanje zdravil s podaljšanim sproščanjem. Vendar je CHMP poudaril 5. razdelek trenutno veljavnega dokumenta CPMP

Smernica za peroralne in transdermalne odmerne oblike z modificiranim sproščanjem (CPMP/EWP/280/96 corr), kjer je navedeno, da za študije dinamičnega ravnovesja velja naslednje:

„Ocenjevanje biološke enakovrednosti temelji na vrednostih AUC_T , C_{max} in C_{min} ob uporabi podobnih statističnih postopkov kot za formulacije s takojšnjim sproščanjem.“

CHMP je menil, da so zahteve te smernice jasne in temeljijo na načelu, da uporaba izpeljanega parametra (kot je % PTF) za farmakokinetično vrednotenje zmanjša občutljivost za odkrivanje možne razlike med zdravili.

Predstavljeni rezultati študije z več odmerki v dinamičnem ravnovesju so pokazali, da so vrednosti C_{min} po preskušanem zdravilu verjetno bistveno nižje v primerjavi z referenčnim zdravilom. To je zdravilo, ki je namenjeno izražanju značilnosti podaljšanega sproščanja, zato je ohranjanje zadostnih ravni plazme eden od glavnih parametrov, povezanih s predlagano farmacevtsko obliko. Če so vrednosti C_{min} za preskušano zdravilo nagnjene k zmanjševanju v večji meri kot za referenčno zdravilo, lahko pričakujemo manjšo klinično učinkovitost preskušanega zdravila.

CHMP je menil, da se vrednost C_{min} šteje za pomemben parameter hitrosti, zlasti v študijah biološke enakovrednosti z več odmerki, in da je dokaz biološke enakovrednosti ključnega pomena. Poleg tega se je CHMP strinjal, da bi morala biti metoda analize jasno določena v protokolu, zato *post hoc* izračuni vrednosti C_{pd} in C_{trough} niso sprejemljivi.

CHMP je tudi menil, da za zaviralce holinesteraze, kot je galantamin, zveza med uporabljenim odmerkom in terapevtskim učinkom ni povsem jasna, zato se šteje, da so rezultati študije biološke enakovrednosti v tej vlogi primarnega pomena.

Zaključek CHMP je, da biološka enakovrednost ni bila dokazana in da farmakokinetične značilnosti nakazujejo inferiorno zmogljivost zdravila Galantamine STADA kapsule s podaljšanim sproščanjem v primerjavi z referenčnim zdravilom.

CHMP je zato menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Galantamine STADA negativno, zato se dovoljenje za promet z zdravilom ne sme odobriti.

Podlaga za zavrnitev

Ob upoštevanju naslednjega:

- biološka enakovrednost v študiji z več odmerki ni bila zadostno dokazana,
- razmerje med koristmi in tveganji je zato negativno;

je CHMP priporočil zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom Galantamine in povezanimi imeni (glejte Dodatek I).