

Bilaga I:

Förteckning över namn, läkemedelsform, styrka, administreringsätt samt sökande av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Depottablett	Oral användning
Österrike	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Depottablett	Oral användning
Österrike	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Depottablett	Oral användning
Tjeckien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Depottablett	Oral användning
Tjeckien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Depottablett	Oral användning
Tjeckien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Depottablett	Oral användning
Danmark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Depottablett	Oral användning
Danmark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Depottablett	Oral användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Danmark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Depottablett	Oral användning
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Depottablett	Oral användning
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Depottablett	Oral användning
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Depottablett	Oral användning
Irland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged- release tablets	8 mg	Depottablett	Oral användning
Irland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged- release tablets	16 mg	Depottablett	Oral användning
Irland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged- release tablets	24 mg	Depottablett	Oral användning
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Depottablett	Oral användning
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Depottablett	Oral användning
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Depottablett	Oral användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Slovakien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Depottablett	Oral användning
Slovakien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Depottablett	Oral användning
Slovakien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Depottablett	Oral användning
Spanien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Depottablett	Oral användning
Spanien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Depottablett	Oral användning
Spanien	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Depottablett	Oral användning

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Galantamin STADA och associerade namn (se bilaga I)

- Frågor som rör bioekvivalens

Detta förfarande gäller en ansökan om hybridläkemedel (inlämnad i enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse) för depottabletter som innehåller galantamin. Referensläkemedlet är Reminyl 8 mg, 16 mg och 24 mg som depotkapslar.

Den aktiva substansen galantamin, en tertiär alkaloid, är en selektiv, kompetitiv och reversibel hämmare av acetylkolinesteras. Den är indicerad för symtomatisk behandling av mild till måttligt svår demens av Alzheimerstyp.

Tre endosstudier och en steady state-studie har genomförts för att bestämma bioekvivalens mellan Galantamin STADA depottabletter och referensläkemedlet Reminyl depotkapslar.

De tre endosstudierna genomfördes med styrkorna 8 respektive 16 mg:

- En endosstudie med dosen 8 mg vid fasta
- En endosstudie med dosen 16 mg vid fasta
- En endosstudie med dosen 16 mg efter intag av en fettrik måltid

Endosstudier av beredningarna 8 mg respektive 16 mg visade bioekvivalens med referensläkemedlet Reminyl (en dos dagligen), inte enbart i det accepterade intervallet för bioekvivalens på 80–125 procent utan till och med inom ett snävare intervall på 90–111 procent, för både AUC_t and C_{max}. Dessutom låg t_{max} inom samma intervall för båda läkemedlen.

En endosstudie av galantamin 24 mg ansågs inte vara etiskt försvarbar eftersom en sådan dos inte ges som första dos till patienter. En endosstudie med 24 mg ansågs försvarbar på grund av den dåliga tolerabiliteten för galantamin hos patienter och friska forskningspersoner, under förutsättning att följande flerdosstudie som omfattade dosen 24 mg genomfördes:

- En steady state-studie med den högsta styrkan (24 mg) efter gradvis dosökning (8 mg respektive 16 mg i 4 dagar vardera intogs efter en lätt måltid).

I studieprotokollet för flerdosstudien föreslogs AUC_T och C_{max}ss efter dosen på 24 mg som primära parametrar (för vilka bioekvivalens visades inom det accepterade intervallet för bioekvivalens), medan C_{min}ss inte utgjorde en primär farmakokinetisk parameter. C_{min}ss och fluktuationen mellan toppvärde och dalvärde (peak-trough fluctuation, PTF) ansågs vara sekundära parametrar liksom samtliga farmakokinetiska parametrar för de andra två dosstyrkorna.

Flerdosstudien utformades för att återspegla kliniska förhållanden genom att alla tre doserna upptitrerades. I denna studie uppfylldes samtliga kriterier för bioekvivalens, med undantag för C_{min}, som sökanden ursprungligen hade beräknat som det minsta registrerade värdet under ett dygn vid steady state.

Sökanden lämnade även in kompletterande uppgifter i form av topp-dal-fluktuation (procent PTF) för alla tre styrkorna och en analys som byggde på upprepade mätningar av C_{min} per dag under dag 10, 11 och 12 (dvs. vid dosen 24 mg) i flerdosstudien.

Den intraindividella variationskoefficienten (IS-CV) för C_{min} för forskningspersonerna befanns vara markant högre än för C_{max} (37,2 procent jämfört med 11,1 procent för dosstyrkan 24 mg). Sökanden förklarade att hänsyn hade tagits till IS-CV i endosstudierna vid beräkning av stickprovsstorleken i flerdosstudien och att studien inte hade utformats för det högre IS-CV-värdet för C_{min}. CHMP konstaterade emellertid att eftersom det inte rörde sig om en upprepningsstudie kan IS-CV i själva verket även inkludera skillnader mellan läkemedlen, vilket innebär att det inte är en sann intraindividuell CV. Det höga CV-värdet kanske därför endast återspeglar en tillräckligt stor skillnad mellan resultaten för de läkemedel som jämförs. CHMP konstaterade också att IS-CV inte var lika hög för dosstyrkorna 8 mg och 16 mg (18 procent respektive 25 procent).

CHMP anmodade sökanden att motivera valet av beräkningsmetod för C_{min} i steady state-studien och även diskutera vilken definition av C_{min} som bäst återspeglar läkemedlets depotegenskaper och möjliggör upptäckt av eventuella skillnader mellan testläkemedlet och referensläkemedlet.

Följande tre definitioner av C_{min} diskuterades:

- 1) **C_{min}** definierad som den lägsta koncentrationen på en koncentration-tidskurva vid steady state inom endosintervallet inklusive koncentrationvärdet före administrering av dosen.
- 2) C_{min} definierad som koncentrationen omedelbart före den fjärde dosen (**C_{pd}**).
- 3) C_{min} definierad som koncentrationen ett dygn efter den fjärde dosen och omedelbart före administrering av nästa dos (**C_{trough}**).

Efter att ha beaktat samtliga argument enades CHMP om att de ursprungliga i förväg angivna värdena för C_{min} var de som på bästa sätt beskrev frisättningsegenskaperna för läkemedlet i denna situation. Emellertid uppfyllde inget av de 90-procentiga konfidensintervallen för denna parameter standardkriterierna för bioekvivalens.

CHMP konstaterade även att deskriptiva data för C_{min} redan angavs vid det första rapporteringstillfället. Som framgår av protokollet angavs C_{min} (definierat som minsta läkemedelskoncentration i dosintervallet) i förväg som sekundär parameter (deskriptiv statistik) och deskriptiva data för C_{min} hade redan angivits i den ursprungliga ansökan. Det var uppenbart att man ursprungligen föredrog att beräkna C_{min} som C_{min} och deskriptiv statistik för denna parameter lämnades in i den slutliga studierapporten. De två andra beräkningssätten (C_{pd} och C_{trough}) utfördes i efterhand när det hade visat sig att de data som angetts i förväg för C_{min} inte resulterade i godtagbara 90-procentiga konfidensintervall.

CHMP enades om att även om det för närvarande inte finns någon uttrycklig rekommendation för hur C_{min} ska beräknas för depotläkemedel kan rekommendationerna för läkemedel med omedelbar frisättning inte extrapoleras till depotläkemedel, vars farmakokinetiska profil skiljer sig från den hos läkemedel med omedelbar frisättning. CHMP konstaterade att medan C_{min} och C_{trough} bör ha samma värde för läkemedel med omedelbar frisättning skiljer de sig ofta åt för depotläkemedel. När det gäller depotberedningar är C_{min} vanligtvis lägre än C_{trough}. Som tidigare nämnts har dessutom C_{pd} och C_{trough} faktiskt definierats i efterhand, vilket ger en oacceptabel nivå av metodfel (bias).

CHMP ansåg vidare att sammanslagningen av koncentrationerna innan dosadministrering (C_{min}) i steady state-studien under dag 10, 11 och 12, som bevis på bioekvivalens istället för vanliga data som inte slagits samman (upprepningsstudie), inte kunde godtas.

Sökanden hävdade även att %PTF egentligen är en bättre parameter för utvärdering av depotläkemedel. CHMP hänvisade emellertid till avsnitt 5 i riktlinjen "Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms (CPMP/EWP/280/96 corr)" från kommittén för farmaceutiska specialiteter (CPMP). Där fastslås att, när det gäller steady state-studier, bedömning av bioekvivalens

baseras på AUC_T , C_{max} and C_{min} och med tillämpning av liknande statistiska metoder som för beredningar för omedelbar frisättning.

CHMP ansåg att riktlinjens krav är tydliga och baserade på principen att om en härledd parameter (som %PTF) används vid den farmakokinetiska utvärderingen minskar känsligheten för att upptäcka eventuella skillnader mellan läkemedlen.

De tillhandahållna resultaten från den enda flerdosstudien vid steady state visade att värden för C_{min} efter testläkemedlet sannolikt kommer att bli avsevärt lägre jämfört med referensläkemedlet. Detta är ett läkemedel avsett att ha depotegenskaper och därför är förmågan att upprätthålla tillräckliga plasmanivåer en av de främsta parametrarna för den sökta läkemedelsformen. Om C_{min} -värdena för testläkemedlet har en benägenhet att minska mer än för referensläkemedlet kan även den kliniska effekten av testläkemedlet förväntas vara lägre.

CHMP ansåg att C_{min} anses vara en viktig mätparameter, särskilt i flerdosstudier om bioekvivalens, och att påvisande av bioekvivalens är av yttersta vikt. Dessutom enades CHMP om att det i protokollet tydligt skulle ha framgått vilken analysmetod som använts och att efterhandsberäkningarna av C_{pd} och C_{trough} därför inte kunde godtas.

CHMP ansåg vidare att sambandet mellan administrerad dos och terapeutisk effekt inte är helt klarlagt för kolinesterashämmare som galantamin och menar därför att resultaten från bioekvivalensstudierna är av avgörande betydelse vid denna tillämpning.

CHMP drog slutsatsen att bioekvivalens inte hade påvisats och att de farmakokinetiska egenskaperna tyder på sämre resultat för Galantamin STADA depotkapslar än för referensläkemedlet.

CHMP ansåg därför att nytta-risk-förhållandet för Galantamin STADA är negativt och att ett godkännande för försäljning inte ska beviljas.

Skäl till avslag

CHMP rekommenderar att Galantamin och associerade namn (se bilaga I) inte godkänns för försäljning, med beaktande av följande:

- Bioekvivalens i flerdosstudien har inte i tillfredsställande grad kunnat påvisas.
- Nyttå-risk-förhållandet är sålunda inte positivt.