



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18. oktober 2012  
EMA/CHMP/816057/2012  
EMA/H/C/002708

## Vprašanja in odgovori

---

# Zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom Balaxur (memantinijev hidroklorid/donepezilijev hidroklorid)

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je 18. oktobra 2012 sprejel negativno mnenje, s katerim priporoča zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom Balaxur, ki naj bi se uporabljalo za zdravljenje zmerne do zmerno hude Alzheimerjeve bolezni pri bolnikih, ki že prejemajo memantin in donepezil.

Zahtevo za dovoljenje za promet z zdravilom je vložila nemška družba Merz Pharmaceuticals GmbH.

## Kaj je zdravilo Balaxur?

Balaxur je zdravilo, ki vsebuje dve zdravilni učinkovini, memantinijev hidroklorid in donepezilijev hidroklorid. Na voljo naj bi bilo v obliki tablet (20 mg/10 mg).

## Za kaj naj bi se zdravilo Balaxur uporabljalo?

Zdravilo Balaxur naj bi se uporabljalo za zdravljenje zmerne do zmerno hude Alzheimerjeve bolezni pri bolnikih, ki že prejemajo dnevni odmerek 20 mg memantina in 10 mg donepezila.

## Kako naj bi zdravilo Balaxur delovalo?

Zdravilo Balaxur je kombinirano zdravilo z dvema zdravilnima učinkovinama, ki sta v EU že odobreni za zdravljenje simptomov Alzheimerjeve bolezni. Vzroki za pojav Alzheimerjeve bolezni niso znani, z njo povezana izguba spomina, izguba orientacije in vedenjski simptomi pa naj bi bili posledica motenj živčnih prenašalcev v možganih. Živčni prenašalci so kemične snovi v živčnem sistemu, ki omogočajo medsebojno sporazumevanje živčnih celic.

Memantin deluje tako, da zavira vrsto receptorjev, imenovanih receptorji NMDA, na katere se živčni prenašalec glutamat navadno veže. Spremembe načina, kako glutamat prenaša signale v možganih, se povezujejo z izgubo spomina, kakršna je pri Alzheimerjevi bolezni, prekomerna aktivnost receptorjev



NMDA pa lahko povzroči poškodbo ali odmiranje celic. Memantin zavira receptorje NMDA ter tako pomaga lajšati simptome Alzheimerjeve bolezni. Učinkovina je odobrena za uporabo pri zdravljenju bolnikov z zmerno do hudo obliko Alzheimerjeve bolezni.

Donepezil deluje tako, da zavira delovanje encima, ki navadno razgrajuje živčni prenašalec, imenovan acetilholin. Pri osebah z Alzheimerjevo boleznijo, ki imajo demenco, so ravni acetilholina nižje. Donepezil upočasnjuje razgradnjo acetilholina ter tako pomaga lajšati simptome Alzheimerjeve bolezni. Učinkovina je sprejeta za uporabo pri zdravljenju bolnikov z blago do zmerno hudo obliko Alzheimerjeve bolezni.

## **Katero dokumentacijo je družba predložila v podporo svoji vlogi?**

Učinki zdravila Balaxur so bili najprej preskušeni na poskusnih modelih, nato pa so jih raziskali pri ljudeh.

Družba ni izvedla nobenih novih študij z bolniki z Alzheimerjevo boleznijo. Predstavila je rezultate sedmih glavnih študij, v katerih so sodelovali bolniki (ali podskupina bolnikov), ki so prejeli hkratno zdravljenje z memantinom in donepezilom. V eni od študij so sodelovali 404 bolniki z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo, ki so že prejeli donepezil. Učinke dodatka memantina k donepezilu so primerjali z dodatkom placeba v šestih mesecih zdravljenja. Učinkovitost kombiniranega zdravljenja so ocenili s primerjanjem uspešnosti bolnikov na preskusih kognitivnih sposobnosti in pri izvajanju vsakodnevnih opravil. Družba je prav tako zbrala in skupno analizirala izsledke različnih študij.

Predložila je tudi podatke, ki naj bi prikazali uporabo memantina v kombinaciji z donepezilom za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni v Evropski uniji, vključno z razpoložljivimi smernicami za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni v različnih evropskih državah.

## **Kateri so bili glavni zadržki, zaradi katerih je CHMP predlagal zavrnitev dovoljenja za promet?**

Odbor je menil, da so rezultati študij, ki jih je predstavila družba, negativni, razen rezultati ene glavne študije, po podatkih katere so bili bolniki, ki so prejeli donepezil, uspešnejši na preskusih kognitivnih sposobnosti in pri izvajanju vsakodnevnih opravil, če so zdravljenju z donepezilom dodali memantin. Kljub temu študija zaradi svoje zasnove ni pokazala jasnih koristi kombiniranega zdravljenja, ker ni vključevala kontrolnega kraka z bolniki, ki so prejeli samo zdravljenje z memantinom. Odbor CHMP je ugotovil, da dodatne analize, ki jih je predložila družba, ne izključujejo teh zadržkov.

Odbor je prav tako navedel, da objavljena študija ni pokazala pomembnega napredka pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo memantin.

Kombinacija memantina in donepezila se v nekaterih evropskih državah uporablja za zdravljenje bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo. Ne glede na to odbor CHMP meni, da smernice za zdravljenje niso skladne v vseh evropskih državah in da družba ni zagotovila dovolj dokazov, ki bi podpirali uporabo kombiniranih tablet pri teh bolnikih.

Posledično je odbor CHMP menil, da koristi zdravila Balaxur ne odtehtajo z njim povezanih tveganj, zato je priporočil zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom.

## **Kakšne so posledice zavrnitve za bolnike, ki sodelujejo v kliničnih preskušanjih?**

Družba je odbor CHMP obvestila, da v Evropski uniji v klinična preskušanja zdravila Balaxur trenutno ni vključenih bolnikov.