

## **I lisa**

***Ravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste ja manustamisviiside ning müügiloo taotlejate loetelu liikmesriikides***

| <u>Liikmesriik<br/>EL/EMPs</u> | <u>Taotleja</u>                                                                                    | <u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>   | <u>Tugevus</u> | <u>Ravimvorm</u>                                  | <u>Manustamisviis</u> |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
| Austria                        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamin STADA 8 mg<br>Retardtabletten  | 8 mg           | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne             |
| Austria                        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamin STADA 16 mg<br>Retardtabletten | 16 mg          | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne             |
| Austria                        | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamin STADA 24 mg<br>Retardtabletten | 24 mg          | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne             |
| Tšehhi                         | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALASTAD 8 mg                             | 8 mg           | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne             |
| Tšehhi                         | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALASTAD 16 mg                            | 16 mg          | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne             |
| Tšehhi                         | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALASTAD 24 mg                            | 24 mg          | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne             |
| Taani                          | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria                                    | Galantamin STADA                          | 8 mg           | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne             |
| Taani                          | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria                                    | Galantamin STADA                          | 16 mg          | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne             |

| <b><u>Liikmesriik</u></b><br><b><u>EL/EMPs</u></b> | <b><u>Taotleja</u></b>                                                   | <b><u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u></b> | <b><u>Tugevus</u></b> | <b><u>Ravimvorm</u></b>                           | <b><u>Manustamisviis</u></b> |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
| Taani                                              | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | Galantamin STADA                               | 24 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Soome                                              | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastraße 2-18<br>61118 Bad Vilbel<br>Germany | Galantamine Stada                              | 8 mg                  | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Soome                                              | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastraße 2-18<br>61118 Bad Vilbel<br>Germany | Galantamine Stada                              | 16 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Soome                                              | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastraße 2-18<br>61118 Bad Vilbel<br>Germany | Galantamine Stada                              | 24 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Iirimaa                                            | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | GALANTAX XL 8 mg prolonged-release<br>tablets  | 8 mg                  | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Iirimaa                                            | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | GALANTAX XL 16 mg prolonged-release<br>tablets | 16 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Iirimaa                                            | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | GALANTAX XL 24 mg prolonged-release<br>tablets | 24 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Portugal                                           | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | Galantamina Ciclum                             | 8 mg                  | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Portugal                                           | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | Galantamina Ciclum                             | 16 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Portugal                                           | STADA Arzneimittel GmbH<br>Muthgasse 36<br>1190 Wien<br>Austria          | Galantamina Ciclum                             | 24 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |

| <b><u>Liikmesriik<br/>EL/EMPs</u></b> | <b><u>Taotleja</u></b>                                                                             | <b><u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u></b>                         | <b><u>Tugevus</u></b> | <b><u>Ravimvorm</u></b>                           | <b><u>Manustamisviis</u></b> |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
| Slovakkia                             | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety<br>s predĺženým uvoľňovaním      | 8 mg                  | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Slovakkia                             | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamine Tiefenbacher 16 mg<br>tablety s predĺženým uvoľňovaním     | 16 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Slovakkia                             | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | Galantamine Tiefenbacher 24 mg<br>tablety s predĺženým uvoľňovaním     | 24 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Hispaania                             | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg<br>comprimidos de liberación prolongada  | 8 mg                  | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Hispaania                             | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg<br>comprimidos de liberación prolongada | 16 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |
| Hispaania                             | ALFRED E. TIEFENBACHER<br>(GmbH & Co. KG)<br>Van-der-Smissen-Strasse 1<br>22767 Hamburg<br>Germany | GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg<br>comprimidos de liberación prolongada | 24 mg                 | Toimeainet<br>prolongeeritult<br>vabastav tablett | Suukaudne                    |

## **II lisa**

### ***Teaduslikud järeldused ja keeldumise põhjused***

## Teaduslikud järeldused

### Galantamine STADA ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

- Bioekvivalentsuse küsimused

See menetlus puudutab kombineeritud taotlust (esitatud muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohaselt) galantamiini prolongeeritult vabastavate tablettide kohta. Võrdlusravim on Reminyl 8 mg / 16 mg ja 24 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslitena.

Toimeaine galantamiin on tertsiaarne alkaloid, mis on atsetüülkoliinesteraasi selektiivne konkureeriv pöörduv inhibiitor. See on näidustatud Alzheimeri-tüüpi kerge kuni mõõdukalt raske dementsuse sümptomaatiliseks raviks.

Galantamine STADA toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja võrdlusravimi Reminyl toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite bioekvivalentsuse kindlakstegemiseks viidi läbi kolm üksikannuse uuringut ning üks tasakaalukontsentratsiooni uuring.

Kolmes üksikannuse uuringus kasutati toimeaine sisaldusi 8 mg ja 16 mg:

- tühja kõhuga võetava 8 mg üksikannuse uuring,
- tühja kõhuga võetava 16 mg üksikannuse uuring,
- suure rasvasisaldusega eine järel võetava 16 mg üksikannuse uuring.

8- ja 16-milligrammist ravimvormide üksikannuste uuringutes ilmnis bioekvivalentsus (üks kord ööpäevas võetava) võrdlusravimiga Reminyl mitte ainult  $AUC_t$  ja  $C_{max}$  tavapärase vahemiku 80...125%, vaid ka rangema vahemiku 90...111% korral. Mõlema ravimi  $t_{max}$  oli samas vahemikus.

Galantamiini 24 mg üksikannuse uuringut ei peetud eetilisel vastuvõetavaks, sest sellist annust ei anta patsientidele esialgse annusena. 24 mg üksikannuse uuringut peeti galantamiini halva taluvuse tõttu vastuvõetavaks nii patsientide kui ka tervete katseisikute korral vaid tingimusel, et 24 mg annus oli osa järgmisest korduvannuste uuringust:

- tasakaalukontsentratsiooni uuring, milles suurim kogus (24 mg) manustati pärast annuse järkjärgulist suurendamist (8 mg ja 16 mg, kumbagi 4 päeva jooksul pärast kerget einet).

Korduvannuse uuringu protokollis olid pärast 24 mg annuse manustamist esmasteks näitajateks  $AUC_t$  ja  $C_{max}$  väärtused (bioekvivalentsus oli tavapärases vahemikus), kuid  $C_{min}$  väärtused ei olnud määratletud esmase farmakokineetilise näitajana.  $C_{min}$  väärtuste ning piikide ja lohku vahelist kõikumist, samuti toimeaine kahe teise sisalduse kõiki farmakokineetilisi näitajaid käsitleti teisest näitajatena.

Korduvannuse uuringu ülesehituses tiitriti kliinilisi tingimusi jälgendades kõiki kolme annust suuremaks. Selles uuringus olid täidetud kõik bioekvivalentsuse kriteeriumid, välja arvatud  $C_{min}$ , mida taotleja arvutas algul minimaalse väärtusena, mis oli tasakaalukontsentratsiooni korral registreeritud 24 tunni vältel.

Toetavate andmetena esitas taotleja lisaks ka kõigi kolme annuse kohta piikide ja lohku vahelise kõikumise (PTF) ning korduvannuse uuringu analüüsi, mis tugines näitaja  $C_{min}$  farmakodünaamika korduvatele mõõtmistele 10., 11. ja 12. päeval (st 24 mg annuse korral).

Võrreldes  $C_{max}$  väärtustega oli  $C_{min}$  väärtuste individuaalse varieeruvuse koefitsient (IS-CV) tunduvalt suurem (24 mg annuse korral 37,2% vs. 11,1%). Taotleja selgitas, et üksikannuste

uuringuis leitud individuaalse varieeruvuse koefitsienti võeti arvesse korduvannuste uuringus valimi suuruse arvutamisel ja et uuring ei olnud Cmin väärtuste suurema individuaalse varieeruvuse koefitsiendi jaoks piisava võimsusega. Kuid inimravimite komitee märkis, et uuringu ülesehituses ei nähtud ette kordamisi ja seetõttu võib individuaalse varieeruvuse koefitsient õigupoolest kajastada ka ravimite vahelisi erinevusi ega ole tegelik individuaalse varieeruvuse koefitsient. Suur varieeruvuse koefitsient võib seega lihtsalt näidata võrreldavate ravimite toimimise piisavalt suuri erinevusi. Samuti märgiti, et individuaalse varieeruvuse koefitsient ei olnud nii suur ei 8 mg ega 16 mg annuse korral (18% ja 25%).

Inimravimite komitee nõudis, et taotleja põhjendaks tasakaalukontsentratsiooni uuringus Cmin väärtuse arvutamise meetodi valikut ja ühtlasi arutleks, milline Cmin-i määratlus kajastaks kõige paremini ravimi omadust toimeainet prolongeeritult vabastada ning võimaldaks avastada uuritava ja võrdlusravimi vahel võimalikke erinevusi.

Käsitleti kolme Cmin-i määratlust.

- 1) **Cmin** väärtused määratletuna kui väikseim kontsentratsioon, mis asub tasakaalukontsentratsioonile vastava kontsentratsiooni-aja kõveral ühes annustamisvahemikus, mis hõlmab ka annustamiseelse kontsentratsiooni väärtust.
- 2) Cmin väärtused määratletuna kui kontsentratsioon, mis vahetult eelneb 4. annuse manustamisele (**Cpd**).
- 3) Cmin väärtused määratletuna kui kontsentratsioon, mis on 24 tundi pärast 4. annuse manustamist vahetult enne järgmist annust (**Ctrough**).

Võttes arvesse kõiki esitatud argumente, nõustus inimravimite komitee, et esialgu esitatud Cmin väärtused kirjeldavad antud olukorras ravimi toimeainet vabastavaid omadusi kõige adekvaatsemalt. Siiski ei sobi ükski osa selle näitaja 90%-listest usaldusvahemikest bioekvivalentsuse tavapärastesse piiridesse.

Inimravimite komitee märkis ka, et Cmin-i kirjeldavad andmed olid esitatud juba alguses. Nagu protokollist ilmnes, oli Cmin-i (määratletuna kui ravimi minimaalne kontsentratsioon annustamisvahemiku vältel) varem piiritletud teisese parameetrina (kirjeldav statistika) ja Cmin-i kirjeldavad andmed olid esitatud esialgses taotluses. Oli ilmne, et esialgu eelistati Cmin-i arvutada Cminss väärtustena ja selle näitaja kirjeldav statistika lisati uuringu lõpparuandesse. Ülejäänud kahte arvutamisviisi (kontsentratsiooni piigid (Cpd) ja lohud (Ctrough)) kasutati *post hoc*, kui oli selgunud, et varem täpsustatud Cmin-i andmed ei mahu lubatud 90%-lisse usaldusvahemikku.

Inimravimite komitee nõustus, et kuigi praegu pole selgesõnalisi soovitusi toimeainet prolongeeritult vabastavate preparaatide Cmin-i arvutamiseks, ei saa sellele üle kanda soovitusi, mis käivad toimeainet kiiresti vabastavate preparaatide kohta, sest toimeainet kiiresti ja prolongeeritult vabastavad ravimid erinevad üksteisest farmakokineetilise profiili poolest. Märgiti ka, et kui Cmin ja Ctrough on toimeainet kiiresti vabastavatel ravimitel võrdsed, siis toimeainet prolongeeritult vabastavatel ravimitel on need harilikult erinevad. Toimeainet prolongeeritult vabastaval ravimvormil on Cmin harilikult väiksem kui Ctrough. Nagu varem mainitud, käsitletakse Cpd ja Ctrough määratlusi *post hoc*, mis tõstab kallutatuse vastuvõetamatule tasemele.

Inimravimite komitee ei lugenud bioekvivalentsuse tõestamisel vastuvõetavaks tasakaalukontsentratsiooni uuringu 10., 11. ja 12. päeva manustamiseelsete kontsentratsioonide (Cmin) koondamist, selle asemel et kasutada koondamata andmeid (kordustega ülesehitus).

Taotleja väitis ka, et piikide ja lohude kõikumise protsent on toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimite hindamiseks parem näitaja. Kuid inimravimite komitee rõhutas modifitseeritult vabastavate

suukaudsete ja transdermaalsete ravimvormide jaoks praeguse ravimite kliinilise uurimise suunise 5. lõiku, milles väidetakse tasakaalukontsentratsiooniga uuringute kohta järgmist:

„Bioekvivalentsuse hindamine peab põhinema AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> ja C<sub>min</sub> väärtustel, kohaldades samu statistilisi menetlusi kui toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide korral.”

Inimravimite komitee arvamuse kohaselt olid juhistes esitatud seisukohad selged ja põhinesid printsiibil, mille alusel tuletatud näitaja (nt piikide ja lohkude kõikumise protsent) kasutamine farmakokineetilisel hindamisel vähendab ravimite vahelise võimaliku erinevuse avastamise tundlikkust.

Ühe korduvannuse tasakaalukontsentratsiooni ainsa uuringu tulemused näitasid, et manustamisjärgsed C<sub>min</sub> väärtused on uuritava ravimi korral tõenäoliselt palju väiksemad kui võrdlusravimi korral. Tegemist on ravimiga, millel peavad ilmnema toimeaine prolongeeritud vabastamise tunnused ja seetõttu on piisava plasmakontsentratsiooni säilitamine esitatud ravimvormi põhiliste tunnuste seas. Kui uuritava ravimi C<sub>min</sub> väärtused kipuvad kiiremini langema kui võrdlusravimil, siis on põhjust arvata, et uuritava ravimi kliiniline efektiivsus on samuti väiksem.

Inimravimite komitee oli seisukohal, et eriti kordusannuste bioekvivalentsuse uuringutes peetakse C<sub>min</sub>-i tähtsaks kiirust iseloomustavaks näitajaks ja bioekvivalentsuse näitamine on ülimalt oluline. Lisaks leidis inimravimite komitee, et analüüsimeetod oleks pidanud olema protokollis selgelt näidatud ning seega ei ole vastuvõetav C<sub>pd</sub> ja C<sub>trough</sub> väärtuste *post hoc* arvutamine.

Inimravimite komitee oli ka arvamusel, et galantamiinilaadsete koliinesteraasi inhibiitorite korral ei ole manustatava annuse ja terapeutilise mõju vaheline seos täiesti selge ning seetõttu on bioekvivalentsuse uuringute tulemused käesolevas taotluses esmatähtsad.

Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et bioekvivalentsus ei ole tõendatud ja farmakokineetilistest omadustest nähtub, et Galantamine STADA toimeainet prolongeeritult vabastavatel kapslitel on kehvem toime kui võrdlusravimil.

Inimravimite komitee oli seisukohal, et Galantamine STADA kasulikkuse ja riski suhe on ebasoodne ning müügiluba anda ei saa.

## **Keeldumise alused**

Arvestades, et

- kordusannuste uuringus ei tõendatud bioekvivalentsust piisavalt,
- kasulikkuse ja riski suhe ei ole seetõttu soodne,

soovitas inimravimite komitee Galantamine ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa andmisest keelduda.