

Allegato I

Elenco dei nomi dei medicinali, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi, delle vie di somministrazione, dei richiedenti dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica Ceca	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica Ceca	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica Ceca	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Danimarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Danimarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di sommministrazione</u>
Danimarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged- release tablets	8 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged- release tablets	16 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged- release tablets	24 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Portogallo	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Portogallo	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Portogallo	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Slovacchia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Slovacchia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Slovacchia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Galantamine STADA e denominazioni associate (vedere Allegato I)

- Questioni relative alla bioequivalenza

Questa procedura riguarda una richiesta di autorizzazione ibrida (presentata in conformità all'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche) delle compresse a rilascio prolungato contenenti galantamina. Il prodotto di riferimento è Reminyl 8 mg/16 mg e 24 mg sotto forma di capsule a rilascio prolungato.

Il principio attivo galantamina (alcaloide terziario), è un inibitore selettivo, competitivo e reversibile dell'acetilcolinesterasi (AChE). È indicato per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Sono stati condotti tre studi in dose singola e uno studio allo stato stazionario per determinare la bioequivalenza delle compresse a rilascio prolungato Galantamine STADA in confronto al prodotto di riferimento, Reminyl (capsule a rilascio prolungato).

I tre studi in dose singola sono stati condotti utilizzando i dosaggi da 8 e 16 mg:

- Uno studio in dose singola con dosaggio da 8 mg a digiuno
- Uno studio in dose singola con dosaggio da 16 mg a digiuno
- Uno studio in dose singola con dosaggio da 16 mg dopo un pasto ricco di grassi

Gli studi in dose singola con dosaggi da 8 e 16 mg hanno dimostrato la bioequivalenza con il prodotto di riferimento Reminyl (assunto una volta al giorno) non soltanto nell'intervallo convenzionale di bioequivalenza (80-125%), ma anche in un intervallo più ristretto (90-111%) sia per l'AUCt che per la Cmax. Inoltre, anche il tmax è risultato nello stesso intervallo per entrambi i prodotti.

Per quanto riguarda il dosaggio da 24 mg di galantamina, uno studio in dose singola non è stato considerato eticamente accettabile poiché tale dosaggio non viene mai somministrato come prima dose ai pazienti. Lo studio in dose singola da 24 mg è stato considerato accettabile, a causa della scarsa tollerabilità della galantamina nei pazienti e nei volontari sani, solo a condizione di svolgere successivamente uno studio in dose multipla comprensivo di dosaggio da 24 mg:

- Uno studio allo stato stazionario con dosaggio massimo (24 mg) dopo un graduale aumento (8 mg e 16 mg per 4 giorni ciascuno, con assunzione dopo un pasto leggero).

Nel protocollo dello studio in dose multipla AUC e Cmaxss dopo la dose da 24 mg sono stati proposti come parametri primari (per i quali la bioequivalenza è stata riscontrata nell'intervallo convenzionale), mentre Cminss non è stato definito come parametro farmacocinetico primario. Cminss e fluttuazione massimo-minimo (PTF) sono stati considerati parametri secondari come tutti gli altri parametri farmacocinetici per gli altri due dosaggi.

Lo studio in dose multipla era finalizzato a riflettere le condizioni cliniche dell'aumento del dosaggio di tutte e tre le dosi. In questo studio sono stati soddisfatti tutti i criteri di bioequivalenza, tranne Cmin, che il richiedente l'autorizzazione inizialmente ha calcolato come il valore minimo registrato durante le 24 ore in stato stazionario.

Inoltre il richiedente l'autorizzazione ha presentato come dati di supporto i valori di fluttuazione massimo-minimo (%PTF) per i tre dosaggi e un'analisi con misurazioni ripetute di Cmin pd al decimo,

undicesimo e dodicesimo giorno dall'inizio dello studio in dose multipla (ovvero nella fase di somministrazione del dosaggio da 24 mg).

Il coefficiente di variazione intra-soggetto (IS-CV) di Cminss è risultato notevolmente superiore rispetto a Cmaxss (37,2% rispetto a 11,1% per il dosaggio da 24 mg). Il richiedente l'autorizzazione ha spiegato che il valore IS-CV degli studi in dose singola è stato preso in considerazione per il calcolo della misura del campione nello studio in dose multipla e che lo studio non è stato predisposto per l'IS-CV superiore di Cminss. Tuttavia il CHMP ha osservato che, poiché lo studio è di tipo senza ripetizione, l'IS-CV potrebbe in realtà anche includere differenze tra i prodotti e non è un vero coefficiente di variazione intra-soggetto. L'elevato valore di CV potrebbe quindi riflettere una differenza sufficientemente ampia tra le prestazioni dei prodotti sottoposti a confronto. È stato anche osservato che l'IS-CV non era così elevato per i dosaggi da 8 mg e 16 mg (18% e 25%).

Il CHMP ha chiesto al richiedente l'autorizzazione di fornire giustificazioni per la scelta del metodo di calcolo della Cmin nello studio allo stato stazionario e anche di valutare quale definizione di Cmin riflette meglio le caratteristiche di rilascio prolungato del prodotto, consentendo il rilevamento delle possibili differenze tra il prodotto in esame e il prodotto di riferimento.

Sono state prese in esame tre possibili definizioni di Cmin:

- 1) **Cminss** rappresenta la concentrazione minima su una curva di concentrazione-tempo in stato stazionario all'interno dell'intervallo della singola dose, compreso il valore della concentrazione di pre-dose.
- 2) Cminss rappresenta la concentrazione immediatamente prima della quarta dose (**Cpd**).
- 3) Cminss rappresenta la concentrazione 24 ore dopo la quarta dose e immediatamente prima della somministrazione della dose successiva (**Cthrough**).

Considerando tutte le argomentazioni presentate, il CHMP ha concordato sul fatto che i valori di Cminss prespecificati inizialmente descrivono nella maniera più adeguata le caratteristiche di rilascio del prodotto in questa situazione. Tuttavia nessuno degli intervalli di confidenza al 90% per questo parametro rientra nei limiti standard della bioequivalenza.

Il CHMP ha anche osservato che i dati Cmin descrittivi erano già stati inizialmente segnalati. Il protocollo evidenzia che la Cmin (definita come concentrazione minima di farmaco nell'intervallo di dosaggio) era stata prespecificata come parametro secondario (statistica descrittiva) e che i dati di Cmin descrittivi erano già stati segnalati nella presentazione iniziale. Chiaramente all'inizio si è preferito calcolare la Cmin come Cminss, e le statistiche descrittive relative a questo parametro sono state presentate nella relazione conclusiva sullo studio. Le altre due modalità di calcolo (Cpd e Cthrough) sono state utilizzate *post-hoc*, quando è risultato evidente che i dati di Cminss prespecificati non portavano a un intervallo di confidenza al 90% accettabile.

Il CHMP ha riconosciuto che, nonostante attualmente non esistano raccomandazioni esplicite in merito al calcolo della Cmin per i prodotti a rilascio prolungato, non è possibile estrapolare tali raccomandazioni da quelle relative ai prodotti a rilascio immediato, poiché i due tipi di farmaco sono diversi dal punto di vista del profilo farmacocinetico. È stato osservato che i valori di Cmin e Cthrough dovrebbero essere gli stessi nei prodotti a rilascio immediato, ma di solito variano nei prodotti a rilascio prolungato. Nelle formulazioni a rilascio prolungato infatti la Cmin solitamente è inferiore alla Cthrough. Inoltre, come menzionato in precedenza, le definizioni di Cpd e Cthrough sono da considerare post-hoc, poiché introducono un livello inaccettabile di deviazione.

In aggiunta il CHMP non ha considerato accettabile l'aggregazione delle concentrazioni di pre-dose (Cmin) al decimo, undicesimo e dodicesimo giorno nello studio allo stato stazionario come prova di bioequivalenza invece dei dati standard non aggregati (tipo con ripetizione).

Il richiedente ha anche sostenuto che %PTF è in realtà un parametro migliore per la valutazione dei prodotti a rilascio prolungato. Tuttavia il CHMP ha evidenziato la sezione 5 del documento CPMP aggiornato Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms (CPMP/EWP/280/96 corr), dove si dichiara che per gli studi allo stato stazionario si applica quanto segue:

"Assessment of bioequivalence will be based on AUC_T, Cmax and Cmin applying similar statistical procedures as for the immediate release formulations" (La valutazione della bioequivalenza si deve basare sui parametri AUC_T, Cmax e Cmin, applicando procedure statistiche simili a quelle delle formulazioni a rilascio immediato).

Secondo il CHMP queste linee guida parlano chiaro e si basano sul principio che utilizzare un parametro derivato (come %PTF) per la valutazione farmacocinetica riduce la sensibilità necessaria per individuare le possibili differenze tra i prodotti.

I risultati del solo studio in dose multipla allo stato stazionario dimostrano che i valori di Cmin dopo la somministrazione del prodotto in esame sono potenzialmente inferiori rispetto al prodotto di riferimento. Si tratta di un prodotto che deve avere caratteristiche di rilascio prolungato, pertanto il mantenimento di livelli plasmatici sufficienti è uno dei parametri principali collegati alla forma farmaceutica rivendicata. Se i valori di Cmin del prodotto in esame tendono a diminuire di più rispetto al prodotto di riferimento, è plausibile prevedere anche un'efficacia clinica minore del prodotto in esame.

Il CHMP è del parere che la Cmin sia un importante parametro farmacocinetico, specialmente negli studi sulla bioequivalenza in dose multipla, e che la dimostrazione della bioequivalenza rivesta primaria importanza. Inoltre il CHMP ha riconosciuto il fatto che i metodi di analisi avrebbero dovuto essere indicati chiaramente nel protocollo, di conseguenza i calcoli a posteriori di Cpd e Ctrough non possono essere considerati accettabili.

Secondo il CHMP, inoltre, per gli inibitori della colinesterasi come la galantamina la relazione tra dose somministrata ed effetto terapeutico non è completamente chiara; per questo motivo i risultati degli studi sulla bioequivalenza rivestono primaria importanza nella presente richiesta di autorizzazione.

Il CHMP ha quindi concluso che la bioequivalenza non è stata dimostrata e che, considerando le caratteristiche farmacocinetiche, le capsule a rilascio prolungato Galantamine STADA hanno prestazioni inferiori rispetto al prodotto di riferimento.

Pertanto secondo il CHMP il rapporto rischio/beneficio di Galantamine STADA è negativo e l'autorizzazione all'immissione in commercio non deve essere concessa.

Motivi del rifiuto

Considerando quanto segue:

- La bioequivalenza nello studio in dose multipla non è stata sufficientemente dimostrata.
- Il rapporto rischio/beneficio di conseguenza risulta negativo.

Il CHMP ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Galantamine e denominazioni associate (vedere Allegato I).