

## **Anexo I**

*Lista dos nomes, forma farmacêutica, dosagens dos medicamentos, via de administração e requerente nos Estados-Membros*

<b><u>Estado-Membro UE/EEE</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Austria	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Répubblica Checa	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Répubblica Checa	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Répubblica Checa	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro UE/EEE</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Dinamarca	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro UE/EEE</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Eslováquia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Eslováquia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Eslováquia	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Espanha	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Espanha	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Espanha	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

## **Anexo II**

*Conclusões científicas e fundamentos da recusa*

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica do Galantamine STADA e nomes associados (ver Anexo I)

- Questões de bioequivalência

O presente procedimento refere-se a um pedido de autorização híbrido (submetido ao abrigo do n.º 3 do Artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada) de comprimidos de libertação prolongada contendo galantamina. O medicamento de referência é o Reminyl 8mg/16mg e 24mg na forma de cápsulas de libertação prolongada.

A substância activa, a galantamina, um alcalóide terciário, é um inibidor selectivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase (AChE). É indicada para o tratamento sintomático de demência do tipo Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

Foram conduzidos três estudos de dose única e um estudo de estado de equilíbrio para estabelecer a bioequivalência dos comprimidos de libertação prolongada Galantamine STADA em comparação com o medicamento de referência Reminyl cápsulas de libertação prolongada.

Os três estudos de dose única foram realizados com as dosagens de 8 e 16 mg:

- Um estudo de dose única com a dose de 8 mg em condições de jejum
- Um estudo de dose única com a dose de 16 mg em condições de jejum
- Um estudo de dose única com a dose de 16 mg após uma refeição rica em gordura

Os estudos de dose única com as formulações de 8 mg e 16 mg demonstraram a bioequivalência com o medicamento de referência Reminyl (uma vez por dia), não só no intervalo de bioequivalência convencional de 80-125%, como também no intervalo mais restrito de 90-111%, tanto no que respeita à AUC<sub>t</sub> como à C<sub>max</sub>. Adicionalmente, o t<sub>max</sub> encontrava-se no mesmo intervalo para ambos os medicamentos.

Um estudo de dose única com galantamina 24 mg não foi considerado aceitável do ponto de vista ético, dado que esta dose não é administrada como primeira dose a doentes. Um estudo de dose única com 24 mg foi considerado aceitável devido à fraca tolerabilidade da galantamina em doentes e voluntários saudáveis, desde que o estudo de doses múltiplas fosse realizado subsequentemente, incluindo a dose de 24 mg:

- Um estudo de estado de equilíbrio com a dosagem mais elevada (24 mg) após um aumento gradual da dose (8 mg e 16 mg durante 4 dias cada, com administração após uma refeição ligeira).

No protocolo do estudo de doses múltiplas, propunham-se como parâmetros primários a AUC<sub>T</sub> e a C<sub>maxss</sub> (relativamente aos quais a bioequivalência tinha sido demonstrada no intervalo de bioequivalência convencional); a C<sub>minss</sub> não estava definida como parâmetro farmacocinético primário. A C<sub>minss</sub> e a flutuação entre níveis máximos e níveis mínimos ("peak-trough fluctuation", PTF) eram consideradas parâmetros secundários, bem como todos os parâmetros farmacocinéticos para as duas outras dosagens.

O estudo de doses múltiplas foi desenhado para reflectir as condições clínicas de um ajuste posológico incremental de todas as três doses. Todos os critérios de bioequivalência foram cumpridos neste estudo excepto a C<sub>min</sub>, que foi calculada originalmente pelo Requerente como sendo o valor mínimo registado durante 24 horas em estado de equilíbrio.

Adicionalmente, o Requerente apresentou também como dados de apoio os valores de flutuação entre o nível máximo e mínimo (%PTF) para as três dosagens, bem como uma análise em que se utilizavam medições repetidas de  $C_{min}$  pd nos dias 10, 11 e 12 (i.e. à dosagem de 24 mg) no estudo de doses múltiplas.

Observou-se que o coeficiente de variação intra-individual (IS-CV) da  $C_{minss}$  era marcadamente superior ao da  $C_{maxss}$  (37,2 % vs. 11,1% para a dosagem de 24mg). O Requerente clarificou que o IS-CV dos estudos de dose única tinha sido tido em conta para calcular a dimensão da amostra do estudo de doses múltiplas e que o estudo não tinha a potência para o IS-CV mais elevado da  $C_{minss}$ . No entanto, o CHMP observou que, uma vez que o estudo não tinha um desenho com replicação, o IS-CV poderá, de facto, incluir também diferenças entre os medicamentos, não sendo um CV intra-individual real. O CV elevado poderá, por conseguinte, reflectir apenas uma diferença suficientemente elevada de desempenho entre os medicamentos comparados. Observou-se ainda que o IS-CV não era tão elevado no caso das dosagens de 8 mg e 16 mg (18% e 25%).

O CHMP solicitou ao Requerente que justificasse a escolha do método de cálculo da  $C_{min}$  no estudo de estado de equilíbrio e que discutisse qual das definições de  $C_{min}$  seria a mais adequada para reflectir a característica de libertação prolongada do medicamento e permitir a detecção de diferenças possíveis entre o medicamento de teste e o medicamento de referência.

Foram discutidas três definições de  $C_{min}$ :

- 1)  **$C_{minss}$**  definida como a concentração mínima numa curva de concentração em função do tempo no estado de equilíbrio num intervalo de dosagem, incluindo o valor de concentração pré-dosagem.
- 2)  $C_{minss}$  definida como a concentração imediatamente anterior à 4.<sup>a</sup> dose (**Cpd**)
- 3)  $C_{minss}$  definida como a concentração 24 h após a 4.<sup>a</sup> dose, imediatamente anterior à administração da dose seguinte (**Ctrough**)

Tendo em consideração todos os argumentos apresentados, o CHMP concordou que os valores de  $C_{minss}$  pré-especificados originalmente são os que descrevem mais adequadamente as características de libertação do medicamento nesta situação. No entanto, nenhum dos IC 90% para este parâmetro se encontra dentro dos limites padrão de bioequivalência estabelecidos.

Foi ainda notado pelo CHMP que dados descritivos de  $C_{min}$  já tinham sido notificados inicialmente. Tal como se pode ver pelo protocolo, a  $C_{min}$  (definida como a concentração mínima do fármaco no intervalo de dosagem) tinha sido pré-especificada como parâmetro secundário (estatística descritiva) e dados descritivos de  $C_{min}$  já tinham sido comunicados na submissão inicial. Ficou evidente que a forma de cálculo de  $C_{min}$  como  $C_{minss}$  tinha sido preferida inicialmente, e que estatísticas descritivas relativas a este parâmetro foram submetidas no relatório final do estudo. Os outros dois métodos de cálculo (Cpd e Ctrough) foram utilizados *post hoc*, depois de se ter tornado aparente que os dados de  $C_{minss}$  pré-especificados não resultavam em IC 90% aceitáveis.

O CHMP concordou que, apesar de não existir presentemente uma recomendação explícita relativa ao cálculo de  $C_{min}$  para medicamentos de libertação prolongada, as recomendações relacionadas com os medicamentos de libertação imediata não podem ser extrapoladas para medicamentos de libertação prolongada, que são distintos dos medicamentos de libertação imediata na forma do seu perfil farmacocinético. Observou-se que, enquanto a  $C_{min}$  e a Ctrough deverão ser iguais no caso de medicamentos de libertação imediata, habitualmente são diferentes no caso de medicamentos de libertação prolongada. No caso de formulações de libertação prolongada, a  $C_{min}$  é habitualmente inferior à Ctrough. Mais a mais, e tal como foi referido anteriormente, as definições de Cpd e Ctrough são de facto consideradas *post-hoc*, introduzindo um nível de enviesamento inaceitável.

Além disso, o agrupamento dos dados de concentração pré-dosagem ( $C_{min}$ ) no estudo de estado de equilíbrio nos dias 10/11/12 como prova de bioequivalência, em vez da utilização de dados padrão não agrupados (desenho com replicação), não foi considerado aceitável pelo CHMP.

O Requerente argumentou também que a %PTF é, na verdade, um parâmetro mais adequado para a avaliação dos medicamentos de libertação prolongada. No entanto, o CHMP destacou a Secção 5 do actual documento de orientação do CPMP sobre formas de libertação modificada e dosagem transdérmica "*Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms*" (CPMP/EWP/280/96 corr), na qual se afirma que para estudos de estado de equilíbrio se aplica o seguinte:

"A avaliação da bioequivalência basear-se-á na  $AUC_T$ ,  $C_{max}$  e  $C_{min}$ , aplicando-se procedimentos estatísticos semelhantes aos utilizados para as formulações de libertação imediata."

O CHMP considerou que os requisitos desta orientação são evidentes e baseiam-se no princípio de que utilizar um parâmetro derivado (tal como a %PTF) para a avaliação farmacocinética reduz a sensibilidade para a detecção de possíveis diferenças entre os medicamentos

Os resultados apresentados do único estudo de estado de equilíbrio de doses múltiplas demonstraram que é provável que os valores de  $C_{min}$  após o medicamento de teste sejam substancialmente inferiores aos do medicamento de referência. Trata-se de um medicamento que se destina a apresentar características de libertação prolongada e, por conseguinte, a manutenção de níveis plasmáticos suficientes é um dos parâmetros principais ligados à forma farmacêutica reivindicada. Se os valores de  $C_{min}$  do medicamento de teste tendem a reduzir-se mais do que os do medicamento de referência, poderá também esperar-se uma eficácia clínica inferior do medicamento de teste.

O CHMP considerou que a  $C_{min}$  deve ser considerada como parâmetro de avaliação importante, em especial em estudos de bioequivalência de doses múltiplas, e que a demonstração de bioequivalência é de importância fundamental. Adicionalmente, o CHMP concordou que o método de análise deveria ter sido claramente indicado no protocolo e que os cálculos *post-hoc* de  $C_{pd}$  e  $C_{trough}$  não eram, por conseguinte, aceitáveis.

Além disso, o CHMP considerou também que, no caso dos inibidores da colinesterase, como a galantamina, a relação entre a dose administrada e o efeito terapêutico não é totalmente clara e que, por este motivo, se considera que os resultados dos estudos de bioequivalência são de importância fundamental nesta aplicação.

O CHMP concluiu que a bioequivalência não tinha sido demonstrada e que as características farmacocinéticas sugerem um desempenho inferior das cápsulas de libertação prolongada de Galantamine STADA em comparação com o medicamento de referência.

Por conseguinte, o CHMP considerou que o perfil de risco-benefício do Galantamine STADA é negativo, pelo que uma autorização de introdução no mercado não deve ser concedida.



## **Fundamentos para a recusa**

Considerando que

- A bioequivalência no estudo de doses múltiplas não foi suficientemente demonstrada.
- O perfil de risco-benefício não é, por conseguinte, considerado positivo.

o CHMP recomendou a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado para Galantamine e nomes associados (ver Anexo I).