

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Bei Carbamazepin, einem Natriumkanalblocker, handelt es sich um ein Antikonvulsivum.

Der Antragsteller reichte einen Antrag gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG für Carbamazepin Tillomed 200 mg und 400 mg Retardtabletten ein. Das Referenzarzneimittel ist Tegretol Retardtabletten 200 mg und 400 mg von Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Die vorgeschlagenen Anwendungsgebiete umfassen Epilepsie (generalisierte tonisch-klonische und partielle Anfälle) bei neu diagnostizierten Patienten mit Epilepsie und jenen Patienten, die nicht eingestellt sind oder ihre derzeitige antikonvulsive Therapie nicht vertragen, paroxysmalen Schmerz bei Trigeminusneuralgie und die Prophylaxe manisch-depressiver Psychosen bei Patienten, die auf eine Lithiumtherapie nicht ansprechen.

Bei dem in der Bewertungsphase befindlichen Arzneimittel handelt es sich um eine Formulierung mit verzögerter/retardierter Freisetzung von Carbamazepin, das dazu entwickelt wurde, die Maximal- und Tal-Fluktuation zu reduzieren (eine flachere Kurve mit geringeren Fluktuationen und erhöhtem Dosierintervall) und dadurch Durchbruchsanfälle bei Patienten zu verringern.

Um die Bioäquivalenz nachzuweisen, legte der Antragsteller vier Bioäquivalenzstudien vor, die mit der höchsten Stärke (400 mg) von Carbamazepin Retardtabletten im Vergleich zum Referenzarzneimittel Tegretol 400 mg durchgeführt wurden. Das 90 %-KI der Akzeptanzintervalle wurde bei 80,00-125,00 % für die C_{max} und 90,00-111,11 % für die AUC_{0-t} vordefiniert, und die erhaltenen Ergebnisse lagen innerhalb des Bereichs der im Voraus festgelegten Kriterien.

Die Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) schlägt vor, dass bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite und bei Arzneimitteln, bei denen die C_{max} von besonderer Bedeutung für die Sicherheit, Wirksamkeit und die Überwachung der Arzneimittelspiegel ist, engere Akzeptanzbereiche von 90,00-111,11 % für die C_{max} gelten sollten.

Während des Verfahrens der CMDh erhob einer der betroffenen Mitgliedstaaten (das Vereinigte Königreich) Bedenken in Bezug auf den Bereich für die Bioäquivalenz-Akzeptanzkriterien für die C_{max} der Carbamazepin-Formulierung mit verzögerter Freisetzung. Das Vereinigte Königreich war der Auffassung, dass der Akzeptanzbereich für die Untersuchung der Bioäquivalenz von Carbamazepin gemäß der Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz für sowohl die AUC als auch die C_{max} auf 90-111,11 % gekürzt werden sollte, und zwar mit der Begründung, dass Carbamazepin ein Antiepileptikum mit enger therapeutischer Breite und komplexem pharmakokinetischem Profil ist. In diesem Rahmen war das Vereinigte Königreich der Meinung, dass die Bioäquivalenz zwischen dem Prüf- und dem Referenzarzneimittel nicht nachgewiesen wurde, da alle Nichtnüchtern-Studien bezüglich der C_{max} als versagt angesehen werden.

Außerdem war das Vereinigte Königreich aufgrund der oben aufgeführten Bedenken der Auffassung, dass Patienten, die Carbamazepin erhalten, vorsichtig zu einer Optimaldosis titriert werden sollten, und wenn eine Änderung erforderlich sein sollte, sollte diese mit bioäquivalenten Arzneimitteln erfolgen.

Daher wurde argumentiert, dass es grundlegend ist, engere Akzeptanzgrenzen für sowohl die C_{max} als auch die AUC festzulegen.

Insgesamt konnte während des Verfahrens der CMDh bezüglich der Frage, ob die konventionellen (80-125 %) oder die engeren (90-111,11 %) Bioäquivalenz-Akzeptanzkriterien für die C_{max} der Carbamazepin-Formulierung mit verzögerter Freisetzung verwendet werden sollten, keine Einigung erzielt werden. Daher wurde das Problem an den CHMP weitergeleitet.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Der Antragsteller reichte vier Bioäquivalenz-Studien sowie eine Literaturüberprüfung ein, um die Anwendung der breiteren Akzeptanzbereiche für die C_{max} zu unterstützen.

Die Literaturüberprüfung zeigte, dass die Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung von Carbamazepin und anderer Antiepileptika umfassende Fluktuationen zwischen den Maximal- und Tal-Plasmakonzentrationen aufweist, was zu Durchbruchanfällen und anderen unerwünschten Ereignissen führt. Im Gegensatz dazu minimierten Antiepileptika mit Formulierungen mit verzögerter Freisetzung die Spitzen der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) im Steady-State und führten aufgrund der Senkung der Dosierungshäufigkeit und der abgeflachten Plasmakonzentrationskurve zu weniger Nebenwirkungen. Direkte pharmakokinetische Vergleichsstudien zu Formulierungen mit sofortiger und mit verzögerter Freisetzung zeigten, dass dosisnormalisierte Formulierungen mit verzögerter Freisetzung zu ihren Pendants mit sofortiger Freisetzung bioäquivalent sein können oder auch nicht. Aber die meisten Formulierungen mit verzögerter Freisetzung haben einen niedrigeren Fluktuationsindex als die Versionen mit sofortiger Freisetzung. Dies führte zu flacheren Konzentration-gegen-Zeit-Diagrammen.^{1 2 3} Der Antragsteller reichte auch eine systematische Cochrane-Übersichtsarbeit ein,⁴ die das pharmakokinetische Verhalten von Formulierungen mit sofortiger im Vergleich zu verzögerter Freisetzung von Carbamazepin zusammenfasst und dabei zeigt, dass Formulierungen mit sofortiger Freisetzung und Suspensionen im Gegensatz zu Formulierungen mit verzögerter Freisetzung von Carbamazepin eine 2,5-fach höhere Fluktuation bei den Maximal- und Tal-Konzentrationen aufweisen.

Insgesamt wurde hinreichend nachgewiesen, dass Formulierungen mit verzögerter Freisetzung das Potenzial besitzen, die Spitzen der maximalen Plasmakonzentrationen zu minimieren und die Fluktuationen bei den Plasmakonzentrationen zu reduzieren, was zu weniger Durchbruchanfällen führt.

Der CHMP berücksichtigte auch die Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz, die Folgendes konstatiert: „*Es ist nicht möglich, einen Kriteriensatz zu definieren, um Arzneimittel als Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite zu definieren, und es muss von Fall zu Fall auf der Grundlage von klinischen Überlegungen entschieden werden, ob ein Wirkstoff ein Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite ist*“. Der CHMP betonte zudem, dass es keine einhellige Klassifikation von Carbamazepin als Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite gibt.

Auf der Grundlage der Eigenschaften der Formulierung mit verzögerter Freisetzung von Carbamazepin, den eingereichten klinischen Studien, der Literaturdaten zum pharmakokinetischen Profil von Carbamazepin und dem Ergebnis der Beratung durch die Arbeitsgruppe zum zentralen Nervensystem während des Verfahrens des CHMP gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Carbamazepin nicht als Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite und einer C_{max} von größerer Bedeutung zu betrachten ist und diese Schlussfolgerung noch stärker auf Formulierungen mit verzögerter Freisetzung von Carbamazepin zutrifft. Für Formulierungen mit verzögerter Freisetzung ist die AUC wichtiger. Die Anwendung strenger Kriterien für die C_{max} ist hingegen nicht wesentlich.

Angesichts der verfügbaren Daten ist der CHMP der Meinung, dass die Standardkriterien für die Bioäquivalenz von 80,00-125,00 % für die C_{max} für die Beurteilung der Bioäquivalenz zwischen dem Prüf- und dem Referenzarzneimittel angemessen sind. Die beobachteten Unterschiede bei der C_{max}

1 Double-blind crossover comparison of Tegretol-XR and Tegretol in patients with epilepsy. Neurology, 1995, 45:1703-1707.

2 Garnett et al. Pharmacokinetic Evaluation of Twice-Daily Extended-Release Carbamazepine (CBZ) and Four-Times-Daily Immediate-Release CBZ in Patients with Epilepsy. Epilepsia, 1998, 39(3):274-279.

3 Canger et al. Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study. Acta Neurol Scand 1990, 82:9-13.

4 Ilo E, Leppik and Collin A, Hovinga. Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations, Epilepsia, 2013, 54(1):28-35.

zwischen den Arzneimitteln in den eingereichten Bioäquivalenzstudien liegen innerhalb der vordefinierten Bioäquivalenz-Grenzen und stellen kein potenzielles schweres Risiko für die öffentliche Gesundheit dar. Folglich wurde die Bioäquivalenz zwischen Carbamazepin Tillomed 200/400 mg Retardtabletten und Tegretol Retardtabletten 200 mg und 400 mg hinreichend nachgewiesen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Carbamazepin Tillomed 200/400 mg Retardtabletten wird somit als positiv erachtet. Daher empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die vom Antragsteller vorgelegten Bioäquivalenz-Studien und den Literaturüberblick in Bezug auf die erhobenen Einwände bezüglich eines potenziellen Risikos für die öffentliche Gesundheit.
- Der Ausschuss berücksichtigte das Ergebnis der Beratung durch die Arbeitsgruppe zum zentralen Nervensystem, die während des Verfahrens der CMDh stattfand.
- Der CHMP war der Auffassung, dass für die Beurteilung der Bioäquivalenz zwischen dem Prüf- und dem Referenzarzneimittel die Standardkriterien für die Bioäquivalenz von 80,00-125,00 % für die C_{max} gelten sollten.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die Bioäquivalenz zwischen Carbamazepin Tillomed 200/400 mg Retardtabletten und dem Referenzarzneimittel (Tegretol Retardtabletten 200 mg und 400 mg) hinreichend nachgewiesen wurde.

war der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Carbamazepin Tillomed 200/400 mg Retardtabletten und zugehörige Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher, die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel zu erteilen. Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III des Gutachtens des CHMP aufgeführt ist.