

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Карбамазепин (carbamazepine), блокер на натриевите канали, е антиконвулсивно лекарство.

Заявителят е подал заявление съгласно член 10, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО, за таблетки с удължено освобождаване Карбамазепин Tillomed 200 mg и 400 mg. Референтният лекарствен продукт е таблетки с удължено освобождаване Tegretol 200 mg и 400 mg на Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Предложените показания включват епилепсия (генерализирани тонично-клонични и частични припадъци) при новодиагностицирани пациенти с епилепсия и при пациенти, чието състояние не може да бъде контролирано или които не могат да понесат назначената им антиконвулсивна терапия, а също пароксизмална болка от тригеминална невралгия и профилактика на маниакално-депресивни психози при пациенти, които не се повлияват от терапия с литий.

Лекарственият продукт, предмет на оценката, е лекарствена форма на карбамазепин с разширено/удължено освобождаване (ER), разработена с цел да се намалят колебанията между максималната и минималната концентрация (по-изравнена крива с намалени колебания и увеличен интервал на дозиране), като по този начин се намали появата на припадъци при пациентите.

За да покаже биоеквивалентност, заявителят е представил четири проучвания за биоеквивалентност, проведени с таблетки карбамазепин с удължено освобождаване с най-високата концентрация (400 mg) спрямо референтния продукт Tegretol 400 mg. Деветдесетте процента CI за обхвата на допустимост са предварително определени на 80,00 — 125,00 % за C_{max} и на 90,00 — 111,11 % за AUC_{0-t} , а получените резултати са в диапазона на предварително определените критерии.

В Указанията за изследване на биоеквивалентността (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Ред. 1) се посочва, че за лекарства с тесен терапевтичен индекс (NTI) и за лекарства, при които C_{max} е от особено значение за безопасността, ефикасността или проследяването на нивото на лекарството, следва да се прилагат по-строг обхват от 90,00 — 111,11 % на допустимост за C_{max} .

По време на процедурата на CMDh една от засегнатите държави членки, Обединеното кралство, изрази загриженост по отношение на критерия за допускане на биоеквивалентност за C_{max} на лекарствената форма на карбамазепин с удължено освобождаване (ER). Обединеното кралство смята, че в съответствие с указанията за изследване на биоеквивалентността, обхватът на допустимост за изследване на биоеквивалентността на карбамазепин следва да бъде по-строг: 90 — 111,11 % както за AUC, така и за C_{max} на основания, че карбамазепин е антиепилептично лекарство с NTI със сложен фармакокинетичен профил. В този контекст Обединеното кралство изразява становището, че не е показана биоеквивалентност между изпитвания и референтния лекарствен продукт, тъй като всички представени проучвания се считат за неуспешни за C_{max} .

Освен това като следствие от горепосочените опасения Обединеното кралство счита, че пациентите, приемащи карбамазепин, се дозират внимателно до достигане на оптимална доза и ако е необходима промяна, това трябва да се направи и за биоеквивалентните продукти. Поради това беше изтъкнато, че е изключително важно да се приемат по-строги граници на допустимост както за C_{max} , така и за AUC.

Като цяло, по време на процедурата на CMDh не беше постигнато съгласие по отношение на това дали за C_{max} на лекарствените форми с ER на карбамазепин следва да се използват конвенционалните (80 — 125 %) или по-строги (90 — 111,11 %) критерии за допускане на биоеквивалентност и поради това беше сезиран CHMP.

Цялостно обобщение на научната оценка на СНМР

Заявителят е представил четири проучвания за биоеквивалентност и преглед на литературата в подкрепа на прилагането на по-широк обхват на допустимостта за C_{max} .

Прегледът на литературата показва, че при фармацевтичната форма за незабавно освобождаване (IR) на карбамазепин и други антиепилептични лекарства (AED) се наблюдават големи колебания между максималната и минималната плазмена концентрации, което води до появата на припадъци и други нежелани събития. За разлика от това, лекарствените форми с ER на AED, включително карбамазепин, са свели до минимум повишенията в плазмените концентрации (C_{max}) при стационарно състояние и са довели до намаляване на нежеланите реакции, дължащи се на намаляване на честотата на дозиране и на изравнена крива на плазмената концентрация. Преките фармакокинетични сравнителни проучвания на лекарствените форми с IR и ER показват, че лекарствените форми с ER в нормализирани дози могат или не могат да бъдат биоеквивалентни на съответствията си с IR, но повечето лекарствени форми с ER имат по-нисък индекс на колебания в сравнение с вариантите за IR. Това е довело до повече колебания на концентрациите във времето.^{1 2 3} Заявителят е представил също систематичен преглед на Cochrane⁴, в който се обобщава фармакокинетичното поведение на лекарствената форма на карбамазепин с IR спрямо тези с ER, и прегледът показва, че при лекарствената форма с IR и суспензията се наблюдават 2,5 пъти по-високи флукуации в колебанията между максималната и минималната концентрация в сравнение с лекарствена форма с ER на карбамазепин.

Като цяло е показано в достатъчна степен, че лекарствената форма с ER разполага с потенциала да сведе до минимум резките повишения на плазмените концентрации и да намали колебанията в плазмените нива, което води до намаляване на появата на припадъци.

СНМР също така взе предвид указанията за изследване на биоеквивалентността, съгласно които: *„Не е възможно да се определи набор от критерии за категоризиране на лекарства като лекарства с тесен терапевтичен индекс (NTID) и трябва да се вземе решение за всеки отделен случай, ако дадено активно вещество е NTID въз основа на клинични съображения“*, и посочи, че не е налице единодушна класификация на карбамазепин като лекарство с NTI.

Въз основа на характеристиките на лекарствената форма на карбамазепин с ER, представените клинични проучвания, данните от научната литература за фармакокинетичния профил на карбамазепин и резултата от консултацията на работната група за централната нервна система, получена по време на процедурата на CMDh, СНМР заключава, че карбамазепин не се счита за NTI със C_{max} от голямо значение и че това заключение е приложимо дори в по-голяма степен за лекарствените форми с ER на карбамазепин. За лекарствените форми с ER AUC е по-важна и прилагането на строги критерии за C_{max} не е от съществено значение.

С оглед на всички налични данни СНМР счита, че стандартните критерии за биоеквивалентност от 80,00 — 125,00 % за C_{max} са подходящи за оценка на биоеквивалентността между изпитвания и референтния продукт. Наблюдаваните разлики в C_{max} между продуктите в представените проучвания за биоеквивалентност попадат в обхвата на предварително определените граници за биоеквивалентност и не представляват потенциален сериозен риск за общественото здраве. Вследствие на това биоеквивалентността между таблетки с удължено освобождаване Карбамазепин Tillomed 200/400 mg и таблетки с удължено освобождаване Tegretol 200 mg и

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-rel ease antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations, Epilepsia, 2013, 54(1):28-35.

400 mg е показана в достатъчна степен. Съотношението полза/риск на таблетките с удължено освобождаване Карбамазепин Tillomed 200 / 400 mg се счита за положително и поради това CHMP препоръчва издаването на разрешение за употреба.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът разгледа проучванията за биоеквивалентност и прегледа на литературата, представени от заявителя във връзка с изразените възражения за потенциален сериозен риск за общественото здраве.
- Комитетът разгледа резултата от консултациите на работната група за централната нервна система, получени по време на процедурата на CMDh.
- Комитетът изразява становището, че за оценка на биоеквивалентността между изпитвания и референтния продукт трябва да се прилагат стандартните критерии за биоеквивалентност 80,00 – 125,00% за C_{max} .
- Комитетът счита, че биоеквивалентността между таблетките с удължено освобождаване Карбамазепин Tillomed 200 mg и 400 mg и референтния продукт (таблетки с удължено освобождаване Tegretol 200 mg и 400 mg) е показана в достатъчна степен.

В резултат Комитетът счита, че съотношението полза/риск за таблетки с удължено освобождаване Карбамазепин Tillomed 200 mg и 400 mg и свързаните с него имена е благоприятно и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в приложение I към становището на CHMP. Информацията за продукта остава съгласно окончателната версия, постигната по време на процедурата на координационната група, както е посочено в приложение III към становището на CHMP.