

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η καρβαμαζεπίνη, ένας αναστολέας διαύλων νατρίου, αποτελεί αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή.

Ο αιτών υπέβαλε αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK για τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Carbamazepin Tillomed 200 mg και 400 mg. Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς είναι τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Tegretol 200 mg και 400 mg της Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Οι προτεινόμενες ενδείξεις περιλαμβάνουν επιληψία (γενικευμένοι τονικο-κλονικοί και εστιακοί σπασμοί) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με επιληψία και σε ασθενείς, οι οποίοι είναι μη ελεγχόμενοι ή δεν μπορούν να ανεχθούν την τρέχουσα αντιεπιληπτική θεραπεία, παροξυσμικό πόνο της νευραλγίας τριδύμου και προφύλαξη από μανιοκαταθλιπτικές ψυχώσεις σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με λίθιο.

Το υπό αξιολόγηση προϊόν είναι ένα σκεύασμα εκτεταμένης/παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER) καρβαμαζεπίνης που αναπτύχθηκε με σκοπό τη μείωση της διακύμανσης μεταξύ των υψηλότερων και χαμηλότερων σημείων (πιο οριζοντιωμένη καμπύλη με μειωμένη διακύμανση και αυξημένο διάστημα μεταξύ των δόσεων) μειώνοντας έτσι την επανεμφάνιση σπασμών σε ασθενείς.

Προκειμένου να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία, ο αιτών υπέβαλε τέσσερις μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης της μέγιστης περιεκτικότητας (400 mg) καρβαμαζεπίνης έναντι του προϊόντος αναφοράς Tegretol 400 mg. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 90% των μεσοδιαστημάτων αποδοχής μεταξύ των δόσεων ήταν προκαθορισμένα σε ποσοστό 80,00-125,00 % για την τιμή C_{max} και σε ποσοστό 90,00-111,11% για την AUC_{0-t} και τα ληφθέντα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με το εύρος των προκαθορισμένων κριτηρίων.

Η κατευθυντήρια οδηγία για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Αναθ. 1) προτείνει την εφαρμογή αυστηρότερου εύρους αποδοχής ποσοστού 90,00-111,11% για την τιμή C_{max} για φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος (ΣΘΕ) και για φάρμακα για τα οποία η C_{max} είναι ιδιαίτερης σημασίας για την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα ή την παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου.

Στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), ένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, το Ηνωμένο Βασίλειο, εξέφρασε προβληματισμούς σχετικά με το εύρος των κριτηρίων αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας για την τιμή C_{max} του σκευάσματος εκτεταμένης αποδέσμευσης (ER) καρβαμαζεπίνης. Το Ηνωμένο Βασίλειο θεώρησε ότι, σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας, το εύρος αποδοχής για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας για την καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να γίνει αυστηρότερο σε 90 - 111,11% για την ΠΚΚ και τη C_{max} με βάση το επιχείρημα ότι η καρβαμαζεπίνη είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο ΣΘΕ με σύνθετο φαρμακοκινητικό προφίλ. Σε αυτό το πλαίσιο, το Ηνωμένο Βασίλειο ήταν της γνώμης ότι δεν αποδείχθηκε η βιοϊσοδυναμία μεταξύ της δοκιμής και του φαρμάκου αναφοράς καθώς όλες οι μελέτες σε συνθήκες σίτισης θεωρούνται αποτυχημένες ως προς την τιμή C_{max} .

Επιπλέον, ως συνέπεια των ανωτέρω προβληματισμών, το Ηνωμένο Βασίλειο θεώρησε ότι οι ασθενείς που έλαβαν καρβαμαζεπίνη τιτλοποιήθηκαν προσεκτικά σε μια βέλτιστη δόση, και αν απαιτηθεί οποιαδήποτε αλλαγή, αυτή θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μεταξύ βιοϊσοδύναμων φαρμάκων. Συνεπώς, υποστηρίχθηκε ότι είναι απαραίτητη η εφαρμογή αυστηρότερων ορίων αποδοχής για τις C_{max} και ΠΚΚ.

Συνολικά, κατά τη διαδικασία της CMDh δεν ήταν δυνατόν να επιτευχθεί συμφωνία σχετικά με το κατά πόσο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα συμβατικά (80 -125%) ή τα αυστηρότερα (90 - 111,11%) κριτήρια αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας για την τιμή C_{max} των σκευασμάτων εκτεταμένης αποδέσμευσης καρβαμαζεπίνης, εξ ου και το ζήτημα παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Ο αιτών υπέβαλε τέσσερις μελέτες βιοϊσοδυναμίας και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκειμένου να υποστηρίξει τη χρήση των ευρύτερων ορίων αποδοχής για την τιμή C_{max} .

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέδειξε ότι η φαρμακοτεχνική μορφή άμεσης αποδέσμευσης (IR) της καρβαμαζεπίνης και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AED) εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης τιμής των συγκεντρώσεων πλάσματος που οδηγούν σε επανεμφάνιση επιληπτικών σπασμών και άλλα ανεπιθύμητα συμβάματα. Αντιθέτως, τα σκευάσματα εκτεταμένης αποδέσμευσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, ελαχιστοποίησαν τις αιχμές των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος (C_{max}) σε σταθερή κατάσταση και οδήγησαν σε μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της μείωσης της συχνότητας δοσολογίας και της οριζόντιωσης της καμπύλης συγκέντρωσης πλάσματος. Μελέτες άμεσης φαρμακοκινητικής σύγκρισης των σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης και εκτεταμένης αποδέσμευσης διαπίστωσαν ότι τα σκευάσματα εκτεταμένης αποδέσμευσης κανονικοποιημένης δόσης ενδέχεται να είναι ή να μην είναι βιοϊσοδύναμα με τα αντίστοιχα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης, αλλά τα περισσότερα σκευάσματα εκτεταμένης αποδέσμευσης έχουν χαμηλότερο δείκτη διακύμανσης σε σύγκριση με τις εκδοχές άμεσης αποδέσμευσης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη ομοιομορφία των διαγραμμάτων συγκέντρωσης-χρόνου.^{1 2 3} Ο αιτών υπέβαλε επίσης συστηματική ανάλυση Cochrane⁴ που συνοψίζει τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης έναντι του σκευάσματος εκτεταμένης αποδέσμευσης καρβαμαζεπίνης που δείχνει ότι τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης και το εναιώρημα εμφανίζουν 2,5 φορές μεγαλύτερη διακύμανση μεταξύ των υψηλότερων και χαμηλότερων συγκεντρώσεων, σε αντίθεση με το σκεύασμα εκτεταμένης αποδέσμευσης καρβαμαζεπίνης.

Συνολικά, έχει αποδειχθεί επαρκώς ότι τα σκευάσματα εκτεταμένης αποδέσμευσης έχουν τη δυνατότητα να ελαχιστοποιήσουν τις αιχμές των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος και να μειώσουν τις διακυμάνσεις των επιπέδων πλάσματος οδηγώντας σε μειωμένη επανεμφάνιση των επιληπτικών σπασμών.

Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη την κατευθυντήρια οδηγία για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας η οποία αναφέρει ότι «Δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί ένα σύνολο κριτηρίων για την κατηγοριοποίηση φαρμάκων ως φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος (ΣΘΕ) και πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση εάν μια δραστική ουσία αποτελεί φάρμακο με στενό θεραπευτικό εύρος βάσει κλινικών εκτιμήσεων» και επεσήμανε ότι δεν υπάρχει ομόφωνη ταξινόμηση της καρβαμαζεπίνης ως φάρμακο ΣΘΕ.

Με βάση τα χαρακτηριστικά του σκευάσματος εκτεταμένης αποδέσμευσης καρβαμαζεπίνης, τις υποβληθείσες κλινικές μελέτες, τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το φαρμακοκινητικό προφίλ της καρβαμαζεπίνης και το αποτέλεσμα της διαβούλευσης της ομάδας εργασίας για το κεντρικό νευρικό σύστημα που προέκυψε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας CMDh, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η καρβαμαζεπίνη δεν θεωρείται στενού θεραπευτικού εύρους με C_{max} μείζονος σημασίας και ότι αυτό το συμπέρασμα ισχύει ακόμη περισσότερο για τα σκευάσματα εκτεταμένης αποδέσμευσης καρβαμαζεπίνης. Για τα σκευάσματα εκτεταμένης αποδέσμευσης, η ΠΚΚ είναι πιο σημαντική και η εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων για την τιμή C_{max} δεν είναι απαραίτητη.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η γνώμη της CHMP είναι ότι τα τυπικά κριτήρια βιοϊσοδυναμίας ποσοστού 80,00-125,00% για την τιμή C_{max} είναι κατάλληλα για την αξιολόγηση της

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

βιοϊσοδυναμίας μεταξύ προϊόντος δοκιμής και αναφοράς. Οι παρατηρούμενες διαφορές στην τιμή C_{max} μεταξύ των προϊόντων στις υποβληθείσες μελέτες βιοϊσοδυναμίας εμπίπτουν στα προκαθορισμένα όρια βιοϊσοδυναμίας και δεν ενέχει δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Επομένως, η βιοϊσοδυναμία μεταξύ των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Carbamazepin Tillomed 200/400 mg και των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Tegretol 200 mg και 400 mg έχει αποδειχθεί επαρκώς. Η σχέση οφέλους-κινδύνου των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Carbamazepin Tillomed 200/400 mg θεωρείται θετική και ως εκ τούτου η CHMP συνιστά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας και την επισκόπηση της βιβλιογραφίας που υπέβαλε ο αιτών σε σχέση με τις αντιρρήσεις που προβλήθηκαν ως δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή εξέτασε το αποτέλεσμα της διαβούλευσης της ομάδας εργασίας για το κεντρικό νευρικό σύστημα το οποίο προέκυψε κατά τη διαδικασία CMDh.
- Η επιτροπή ήταν της άποψης ότι τα τυπικά κριτήρια βιοϊσοδυναμίας ποσοστού 80,00-125,00% για την τιμή C_{max} θα πρέπει να εφαρμόζονται για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ προϊόντος δοκιμής και αναφοράς.
- Η επιτροπή θεώρησε ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Carbamazepin Tillomed 200 mg και 400 mg και του προϊόντος αναφοράς (δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Tegretol 200 mg και 400 mg) έχει αποδειχθεί επαρκώς.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή θεωρεί ότι η ισορροπία οφέλους-κινδύνου των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Carbamazepin Tillomed 200 mg και 400 mg και των σχετικών ονομασιών είναι ευνοϊκή και, ως εκ τούτου, συνιστά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνωμοδότησης της CHMP. Οι πληροφορίες προϊόντος παραμένουν σύμφωνα με την τελική έκδοση που καταρτίστηκε κατά τη διαδικασία της ομάδας συντονισμού όπως αναφέρονται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης της CHMP.