

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Naatriumikanalite blokaator karbamasepiin on epilepsiavastane ravim.

Taotleja on esitanud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 kohase menetluse taotluse seoses ravimiga Carbamazepin Tillomed 200 mg ja 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid.

Võrdlusravim on ettevõtte Novartis Pharmaceuticals UK Limited ravimi Tegretol 200 mg ja 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid.

Kavandatud näidustused on epilepsia (generaliseerunud toonilis-kloonilised ja partsiaalsed hood) äsja diagnoositud epilepsiaga patsientidel ja patsientidel, kelle haigust senine epilepsiavastane ravi ei ohja või kes seda ei talu, kolmiknärvi neuralgiast tingitud paroksüsmaalne valu ning maniakaal-depressiivsete psühhoside ennetus patsientidel, kes ei reageeri liitiumravile.

Hinnatav ravim on toimeainet aeglustatult/prolongeeritult vabastav karbamasepiini ravimvorm, mis töötati välja eesmärgiga vähendada ravimi kontsentratsiooni võnkumist maksimumist miinimumini (lamedam ja väiksema varieeruvusega kõver ning pikem annustusintervall), mis seega vähendaks läbimurdehoogude esinemist patsientidel.

Ravimi bioekvivalentsuse tõendamiseks esitas taotleja 4 bioekvivalentsusuuringut, milles võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastavaid karbamasepiini suurima tugevusega tablette (400 mg) võrdlusravimiga Tegretol 400 mg. Bioekvivalentsuse vastuvõetavuse 90% usaldusvahemikud olid eelmääratletud kui 80,00%...125,00% (C_{max}) ja 90,00%...111,11% (AUC_{0-t}) ning saadud tulemused olid nende eelmääratletud kriteeriumide piires.

Bioekvivalentsusuuringute suunis (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) soovib, et kitsa terapeutilise indeksiga ravimite ja ravimite, mille C_{max} on ohutuse, efektiivsuse ja ravimikontsentratsiooni seire aspektist eriti oluline, tuleb C_{max} jaoks kasutada kitsamat bioekvivalentsuse vastuvõetavusvahemikku 90,00%...111,11%.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma menetluses väljendas üks asjaomastest liikmesriikidest (Ühendkuningriik) ettevaatlikkust seoses toimeainet aeglustatult vabastava karbamasepiini ravimvormi C_{max} bioekvivalentsuse vastuvõetavuse kriteeriumidega. Ühendkuningriik leidis, et kooskõlas bioekvivalentsusuuringute suunisega tuleb karbamasepiini bioekvivalentsuse vastuvõetavuse kriteeriumi nii AUC kui ka C_{max} osas kitsendada vahemikuks 90%...111,11%, sest karbamasepiin on kitsa terapeutilise indeksi ja keeruka farmakokineetilise profiiliga epilepsiavastane ravim. Ühendkuningriik oli seepärast arvamisel, et hinnatava ja võrdlusravimi bioekvivalentsus ei ole tõendatud, sest kõiki täis kõhu tingimustes tehtud uuringuid peetakse C_{max} osas ebaõnnestunuks.

Selle probleemi tulemusel järeldas Ühendkuningriik, et karbamasepiini saavatel patsientidel tiiritakse annus hoolikalt optimaalse annuseni ja kui ravimit on vaja muuta, tuleb uus ravim valida bioekvivalentsete ravimite seast. Seega väideti, et nii C_{max} kui ka AUC jaoks tuleb kasutada kitsamat bioekvivalentsuse vastuvõetavuse vahemikku.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma menetluses ei jõutud kokkuleppele, kas toimeainet aeglustatult vabastava karbamasepiini ravimvormi korral tuleb C_{max} jaoks kasutada tavalist (80%...125%) või kitsamat (90%...111,11%) bioekvivalentsuse vastuvõetavuse kriteeriumi, mistõttu tehti esildis inimravimite komiteele.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taotleja esitas C_{max} laiema vastuvõetavuskriteeriumi toetuseks 4 bioekvivalentsusuuringut ja kirjandusülevaate.

Kirjandusülevaade tõendas, et karbamasepiini ja teiste epilepsiavastaste ravimite toimeainet kiiresti vabastavatel ravimvormidel esineb plasmakontsentratsioonide suur võnkumine maksimumist miinimumini, mis põhjustab läbimurdehooge ja muid kõrvalnähte. Teisalt vähendavad epilepsiavastaste ravimite (sh karbamasepiini) toimeainet aeglustatult vabastavad ravimvormid püsikontsentratsiooni staadiumis plasmakontsentratsiooni tippu (C_{max}), mille tulemusel harvenesid kõrvalnähud tänu harvemale annustamisele ja plasmakontsentratsiooni lamedamale kõverale. Toimeainet kiiresti ja aeglustatult vabastavate ravimvormide otsese farmakokineetilise võrdluse uuringutes on leitud, et annuse suhtes normaliseeritud toimeainet aeglustatult vabastavad ravimvormid võivad olla bioekvivalentsed vastavate toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormidega või mitte, kuid enamikul toimeainet aeglustatult vabastavatel ravimvormidel on väiksem kontsentratsiooni võnkumise indeks kui toimeainet kiiresti vabastavatel ravimvormidel. See tagab ravimi ühtlasema aja-kontsentratsiooni kõvera.^{1 2 3} Taotleja esitas ka Cochrane'i süstemaatilise ülevaate⁴, mis teeb toimeainet kiiresti ja aeglustatult vabastavate karbamasepiini ravimvormide farmakokineetika võrdluse kokkuvõtte ning tõendab, et toimeainet kiiresti vabastavatel ravimvormidel ja suspensioonidel on kontsentratsiooni võnkumine maksimumist miinimumini 2,5 korda suurem kui toimeainet aeglustatult vabastavatel karbamasepiini ravimvormidel.

Üldkokkuvõttes on piisavalt tõendatud, et toimeainet aeglustatult vabastavad ravimvormid võivad vähendada maksimaalse plasmakontsentratsiooni tippu ja plasmasisalduse võnkumist, mis vähendab läbimurdehoogude esinemist.

Inimravimite komitee arutas ka bioekvivalentsusuuringute suunist, mille kohaselt „*ei ole võimalik määratleda selgeid kriteeriume, et klassifitseerida ravimeid kitsa terapeutilise indeksiga ravimiteks, mistõttu tuleb kliinilistest kaalutlustest lähtudes juhupõhiselt otsustada, kas toimeaine on kitsa terapeutilise indeksiga ravim*“, ja märkis, et karbamasepiin ei ole üheselt klassifitseeritud kitsa terapeutilise indeksiga ravimiks.

Lähtudes toimeainet aeglustatult vabastava karbamasepiini ravimvormi omadustest, esitatud kliinilistest uuringutest, karbamasepiini farmakokineetilise profiili kirjandusandmetest ja kesknärvisüsteemi töörühma konsulteerimisel saadud arvamusest inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma menetluses, järeldas inimravimite komitee, et karbamasepiin ei ole kitsa terapeutilise indeksiga ravim, mille korral C_{max} on olulise tähtsusega, ja see järelendus kehtib veelgi enam karbamasepiini ravimvormide kohta, mis vabastavad toimeainet aeglustatult. Toimeainet aeglustatult vabastavate ravimvormide korral on suurema tähtsusega AUC ning C_{max} jaoks ei ole tingimata vaja kasutada rangemaid kriteeriume.

Kättesaadavate andmete alusel on inimravimite komitee arvamusel, et hinnatava ja võrdlusravimi bioekvivalentsuse hindamisel on C_{max} jaoks kohane kasutada bioekvivalentsuse standardkriteeriume 80,00%...125,00%. Esitatud bioekvivalentsusuuringutes on täheldatud C_{max} erinevused eelmääratletud bioekvivalentsuspiirides ega ohusta rahvatervist. Seega on ravimi Carbamazepin Tillomed 200 / 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide bioekvivalentsus ravimi Tegretol 200 mg ja 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega piisavalt tõendatud. Ravimi Carbamazepin Tillomed 200 / 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide kasulikkuse ja riski suhe on positiivne ning inimravimite komitee soovib seega anda müügiloa.

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.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike4 kohast esildist.
- Komitee arutas taotleja esitatud bioekvivalentsusuuringuid ja kirjandusülevaadet seoses vastuväidetega, et võib esineda suur risk rahvatervisele.
- Komitee arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma menetluse ajal peetud kesknärvisüsteemi tööühmaga konsulteerimise tulemust.
- Komitee oli arvamusel, et hinnatava ja võrdlusravimi bioekvivalentsuse hindamisel on C_{max} jaoks kohane kasutada bioekvivalentsuse standardkriteeriume 80,00%...125,00%.
- Komitee järeldas, et ravimi Carbamazepin Tillomed 200 mg ja 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide bioekvivalentsus võrdlusravimiga (Tegretol, 200 mg ja 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid) on piisavalt tõendatud.

Komitee on seega arvamusel, et ravimi Carbamazepin Tillomed 200 mg ja 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, ning soovib seega anda inimravimite komitee arvamuse I lisas viidatud ravimite müügiloa(d). Ravimiteave jääb samaks kui koordineerimisrühma menetluse ajal kokku lepitud lõppversioonis, nagu märgitakse inimravimite komitee arvamuse III lisas.