

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A karbamazepin egy nátriumcsatorna-blokkoló antiepileptikus gyógyszer.

A kérelmező a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése alapján kérelmet nyújtott be a Carbamazepin Tillomed 200 mg és 400 mg retard tablettákra vonatkozóan. A referencia-gyógyszer a Novartis Pharmaceuticals UK Limited Tegretol 200 mg és 400 mg retard tabletta.

A javasolt javallatok közé tartozik az epilepszia (generalizált tónusos-klónusos és parciális rohamok) újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő betegeknél, valamint azon betegeknél, akiknél a jelenlegi antiepileptikus terápia nem hatásos vagy nem tudják tolerálni; a trigeminus neuralgia paroxysmalis fájdalma, valamint a mániás-depressziós pszichózis profilaxisa a lítiumterápiára nem reagáló betegeknél.

Az értékelés alatt álló készítmény a karbamazepin nyújtott hatóanyag-leadású (ER)/retard gyógyszerformája, amelyet azzal a céllal fejlesztettek ki, hogy csökkentsék a csúcskoncentráció és a mélyponti koncentráció közötti ingadozást (laposabb görbe, csökkentett ingadozással és megnövelt dózisintervallummal), és ezáltal csökkentsék a betegeknél az áttöréses rohamokat.

A bioekvivalencia bizonyításához a kérelmező négy bioekvivalencia-vizsgálatot nyújtott be, amelyeket a legmagasabb hatásereőségű (400 mg) karbamazepin retard tablettával végeztek a Tegretol 400 mg referencia-gyógyszerrel összehasonlítva. Az elfogadási tartományok 90%-os konfidenciaintervallumát előre meghatározták: 80,00–125,00% a C_{max} esetében és 90,00–111,11% az AUC_{0-t} esetében; és a kapott eredmények az előre meghatározott feltételek szerinti tartományon belülre estek.

A bioekvivalencia vizsgálatáról szóló iránymutatás (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) azt javasolja, hogy szűk terápiás indexszel (NTI) rendelkező gyógyszereknél, valamint olyan gyógyszerek esetében, amelyeknél a C_{max} különösen fontos a biztonságosság, a hatásosság vagy a gyógyszer szint monitorozása szempontjából, a C_{max} esetében szigorúbb, 90,00%–111,11%-os elfogadási tartományt kell alkalmazni.

A CMDh-eljárás során az egyik érintett tagállam, az Egyesült Királyság aggályokat fogalmazott meg a karbamazepin nyújtott hatóanyag-leadású (ER) gyógyszerformájának C_{max} értékére vonatkozó bioekvivalenciai elfogadhatósági kritériumok tartományával kapcsolatban. Az Egyesült Királyság úgy vélte, hogy a bioekvivalencia vizsgálatára vonatkozó iránymutatással összhangban a karbamazepin biológiai egyenértékűségének vizsgálatára vonatkozó elfogadási tartományt mind az AUC, mind a C_{max} esetében 90%–111,11%-ra kell csökkenteni, mivel a karbamazepin összetett farmakokinetikai profillal rendelkező, szűk terápiás indexű antiepileptikum. Ezt figyelembe véve az Egyesült Királyság azon a véleményen volt, hogy nem igazolták a bioekvivalenciát a vizsgált és a referencia-gyógyszer között, mert a C_{max} tekintetében az összes benyújtott vizsgálat sikertelennek minősíthető.

Ezen túlmenően, a fenti aggályok következtében az Egyesült Királyság úgy vélte, hogy a karbamazepinnel kezelt betegeknél gondos titrálással jutnak el az optimális dózsig, és ha bármilyen módosításra van szükség, azt bioekvivalens készítmények között kell elvégezni. Ezért azzal érveltek, hogy mind a C_{max} -ra, mind az AUC-re szigorúbb elfogadási határértékeket kell megállapítani.

A CMDh-eljárás során nem sikerült megállapodásra jutni arról, hogy a hagyományos (80%–125%) vagy a szigorúbb (90%–111,11%) bioekvivalencia-elfogadási kritériumokat kell-e alkalmazni a nyújtott hatóanyag-leadású karbamazepin készítmények C_{max} értékére, ezért a kérdést továbbították a CHMP felé.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A kérelmező négy bioekvivalencia-vizsgálatot és szakirodalmi áttekintést nyújtott be annak érdekében, hogy alátámassza a C_{max} szélesebb elfogadási tartományainak használatát.

A szakirodalom áttekintése kimutatta, hogy a karbamazepin és más antiepileptikumok azonnali hatóanyag-leadású (IR) gyógyszerformája jelentős ingadozásokat okoz a csúcs és a mélyponti plazmakoncentráció között, ami áttöréses rohamokhoz és egyéb nemkívánatos eseményekhez vezet. Ezzel szemben az antiepileptikumok – beleértve a karbamazepint is – nyújtott hatóanyag-leadású (ER) gyógyszerformája dinamikus egyensúlyi állapotban minimalizálja a maximális plazmakoncentrációban (C_{max}) jelentkező kiugró értékeket; ez pedig az adagolási gyakoriság csökkenésének és a lapított plazmakoncentrációs görbének köszönhetően a mellékhatások csökkenését eredményezte. Az IR és ER gyógyszerformák közvetlen farmakokinetikai összehasonlító vizsgálatai azt mutatták, hogy a dózisznormalizált ER gyógyszerformák nem feltétlenül bioekvivalensek az IR megfelelőjükkel, de a legtöbb ER gyógyszerforma az IR változatokhoz képest alacsonyabb fluktuációs indexszel rendelkezik. Ez egyenletesebb koncentráció-idő görbéket eredményezett.^{1 2 3} A kérelmező egy Cochrane szisztematikus áttekintést⁴ is benyújtott, amely összefoglalja a karbamazepin IR gyógyszerformájának farmakokinetikai viselkedését az ER gyógyszerformával szemben, és ez azt mutatta, hogy karbamazepin ER gyógyszerformájához képest az IR gyógyszerforma és a szuszpenzió 2,5-szer magasabb ingadozást okozott a csúcs és a mélyponti koncentráció között.

Összességében kellően bizonyított, hogy az ER készítmények képesek minimalizálni a maximális plazmakoncentráció kiugróan magas értékeit és csökkenteni a plazmaszint ingadozásait, ami az áttöréses rohamok csökkenéséhez vezet.

A CHMP figyelembe vette a bioekvivalencia vizsgálatára vonatkozó iránymutatást is, amely kimondja, hogy „*Nem lehet olyan kritériumokat meghatározni, amelyek alapján a gyógyszereket szűk terápiás indexű gyógyszereknek (NTID) lehetne besorolni, ezért mindig egyedileg, klinikai megfontolásokra alapozva kell eldönteni, hogy egy adott hatóanyag NTID-nek minősül-e*”, és rámutatott arra, hogy nincs olyan egyértelmű besorolás, amely a karbamazepint NTI gyógyszernek minősítené.

A karbamazepin ER gyógyszerformájának jellemzői, a benyújtott klinikai vizsgálatok, a karbamazepin farmakokinetikai profiljára vonatkozó szakirodalmi adatok, valamint a központi idegrendszerrel foglalkozó munkacsoport által a CMDh-eljárás során végzett konzultáció eredménye alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a karbamazepin nem minősül kiemelt fontosságú C_{max} értékkel rendelkező NTI-nek, és ez a következtetés még inkább vonatkozik a karbamazepin ER gyógyszerformáira. Az ER készítmények esetében az AUC fontosabb, és a C_{max} -ra vonatkozó szigorú kritériumok alkalmazása nem elengedhetetlen.

Az összes rendelkezésre álló adatot figyelembe véve a CHMP azon a véleményen van, hogy a C_{max} -ra vonatkozó 80,00%–125,00%-os standard bioekvivalenciai kritériumok megfelelőek a vizsgált készítmény és a referencia-gyógyszer közötti bio-egyenértékűség értékeléséhez. A benyújtott bioekvivalencia-vizsgálatokban a termékek között megfigyelhető C_{max} -különbségek az előre meghatározott bio-egyenértékűségi határértékeken belül vannak, és nem jelentenek potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot. Következésképpen a Carbamazepin Tillomed 200/400 mg retard tabletta és a Tegretol 200 mg és 400 mg retard tabletta közötti bio-egyenértékűséget megfelelően

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.

igazolták. A Carbamazepin Tillomed 200/400 mg retard tabletta előny-kockázat profilja pozitívnak tekinthető, ezért a CHMP a forgalomba hozatali engedély megadását javasolja.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A Bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti beterjesztést.
- A potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogások kapcsán a bizottság megvizsgálta a kérelmező által benyújtott bioekvivalencia-vizsgálatokat és szakirodalmi áttekintést.
- A Bizottság figyelembe vette a központi idegrendszerrel foglalkozó munkacsoport által a CMDh-eljárás során folytatott konzultáció eredményét.
- A Bizottság azon a véleményen volt, hogy a C_{max} -ra vonatkozó standard 80,00%–125,00%-os bio-egyenértékűségi kritériumot kell alkalmazni a vizsgált készítmény és a referencia-gyógyszer közötti bioekvivalencia értékeléséhez.
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy a Carbamazepin Tillomed 200 mg és 400 mg retard tabletta és a referenciakészítmény (Tegretol 200 mg és 400 mg retard tabletta) közötti bio-egyenértékűséget megfelelően igazolták.

Ennek következtében a Bizottság a Carbamazepin Tillomed 200 mg és 400 mg retard tabletta és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ezért a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének/engedélyeinek megadását javasolja. A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.