

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Karbamazepinas, natrio kanalų blokatorius, yra antikonvulsantas.

Pareiškėjas pateikė paraišką pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalį dėl Carbamazepin Tillomed 200 mg ir 400 mg pailginto atpalaidavimo tablečių. Referencinis vaistinis preparatas yra bendrovės „Novartis Pharmaceuticals UK Limited“ gaminamos Tegretol 200 mg ir 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės.

Paraiškoje nurodytos šios indikacijos: epilepsija (generalizuoti toniniai–kloniniai ir daliniai traukuliai), pasireiškianti pacientams, kuriems ši liga diagnozuota pirmą kartą, ir pacientams, kuriems nepakanka šiuo metu taikomos antikonvulsantų terapijos ligai kontroliuoti arba kurie netoleruoja tokios terapijos, taip pat trišakio nervo neuralgijos sukeltas paroksizminis skausmas ir bipolinių sutrikimų (angl. *manic-depressive psychoses*) profilaktika, taikoma pacientams, kuriems taikoma ličio terapija neveiksminga.

Vertinamas preparatas – tai pailginto atpalaidavimo karbamazepino preparatas, kuris buvo sukurtas siekiant sumažinti vaisto koncentracijos plazmoje svyravimą tarp aukščiausio ir žemiausio taško (kad koncentracijos kreivė būtų plokštesnė ir šis svyravimas būtų mažesnis, o vaistą būtų galima vartoti rečiau) ir taip sumažinti pacientams po ilgalaikės pertraukos pasikartojančių traukulių (angl. *breakthrough seizures*) skaičių.

Biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti pareiškėjas pateikė keturis biologinio ekvivalentiškumo tyrimus, atliktus su didžiausio stiprumo (400 mg) karbamazepino pailginto atpalaidavimo tabletėmis, kurios buvo lyginamos su referenciniu preparatu Tegretol 400 mg. Iš anksto nustatytas biologinio ekvivalentiškumo pripažinimo pagal C_{max} 90 proc. pasikliautinis intervalas (PI) siekė 80,00–125,00 proc., o pagal AUC_{0-t} – 90,00–111,11 proc., ir gauti rezultatai patenka į iš anksto nustatytą kriterijų intervalą.

Gairėse dėl biologinio ekvivalentiškumo tyrimo (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Red. 1) teigiama, kad vaistams, kurių terapinis indeksas mažesnis, ir vaistams, kurių C_{max} yra itin svarbi dėl saugumo, veiksmingumo arba vaisto koncentracijos stebėjimo, reikėtų taikyti mažesnius biologinio ekvivalentiškumo pripažinimo pagal C_{max} intervalus, t. y. 90,00–111,11 proc.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) procedūros metu viena iš susijusių valstybių narių, Jungtinė Karalystė, išreiškė susirūpinimą dėl karbamazepino pailginto atpalaidavimo preparato biologinio ekvivalentiškumo pripažinimo pagal C_{max} kriterijų intervalo. Jungtinė Karalystė laikėsi nuomonės, kad, vadovaujantis gairėmis dėl biologinio ekvivalentiškumo tyrimo, tiriant karbamazepino biologinį ekvivalentiškumą, ir AUC, ir C_{max} atveju reikėtų taikyti mažesnę, t. y. 90–111,11 proc. pripažinimo intervalą, atsižvelgiant į tai, kad karbamazepinas yra mažo terapinio indekso antiepileptikas, kurio farmakokinetinės charakteristikos sudėtingos. Atsižvelgdama į šias aplinkybes, Jungtinė Karalystė laikėsi nuomonės, kad bandomojo ir referencinio vaistinių preparatų biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas, nes visų tyrimų, kurių metu pacientai vaistą vartojo po valgio, rezultatai pagal C_{max} buvo nesėkmingi.

Be to, atsižvelgdama į minėtus susirūpinimą keliančius klausimus, Jungtinė Karalystė laikėsi nuomonės, kad karbamazepiną vartojantiems pacientams skiriama vaisto dozė atidžiai titruojama iki optimalios dozės, ir, prireikus padaryti kokią nors pakeitimą, tai turėtų būti taikoma visiems biologiškai ekvivalentiškiems preparatams. Todėl argumentuota, kad būtina tiek C_{max} , tiek AUC atžvilgiu nustatyti mažesnę pripažinimo intervalą.

Taigi CMD(h) procedūros metu nepavyko sutarti, ar karbamazepino pailginto atpalaidavimo preparatams reikėtų taikyti įprastinį (80–125 proc.) ar mažesnę (90–111,11 proc.) biologinio

ekvivalentiškumo pripažinimo pagal C_{max} kriterijų intervalą, todėl šis klausimas buvo perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Pareiškėjas pateikė keturis biologinio ekvivalentiškumo tyrimus ir literatūros apžvalgą, siekdamas pagrįsti didesnių biologinio ekvivalentiškumo pripažinimo pagal C_{max} intervalų taikymą.

Iš literatūros apžvalgos matyti, kad karbamazepino ir kitų antiepileptikų greito atpalaidavimo preparatų koncentracija plazmoje labai svyruoja tarp aukščiausio ir žemiausio taško, todėl pacientams po ilgalaikės pertraukos atsinaujina traukuliai ir pasireiškia kiti nepageidaujami reiškiniai. O vartojant pailginto atpalaidavimo antiepileptikus su karbamazepinu, didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) nuostoviojoje būsenoje smailės sumažėjo ir pacientams pasireiškė mažiau nepageidaujamų reakcijų į vaistą – dėl retesnio vaisto vartojimo ir plokštesnės vaisto koncentracijos plazmoje kreivės. Tiesiogiai palyginus greito ir pailginto atpalaidavimo preparatų farmakokinetines savybes nustatyta, kad pagal dozę normalizuoti pailginto atpalaidavimo preparatai gali ir būti, ir nebūti biologiškai ekvivalentiški atitinkamiems greito atpalaidavimo preparatams, bet daugumos pailginto atpalaidavimo preparatų svyravimo indeksas yra mažesnis už atitinkamų greito atpalaidavimo vaistų svyravimo indeksą. Dėl to koncentracijos ir laiko kreivė buvo lygesnė. ^{1 2 3} Pareiškėjas taip pat pateikė mokslinių tyrimų tinklo Cochrane parengtą sisteminę apžvalgą⁴, kurioje apibendrintos farmakokinetinės karbamazepino greito ir pailginto atpalaidavimo preparatų charakteristikos; iš jos matyti, kad, vartojant karbamazepino greito atpalaidavimo preparatus ir suspensiją, vaisto koncentracijos svyravimas tarp aukščiausio ir žemiausio taško yra 2,5 karto didesnis, nei vartojant pailginto atpalaidavimo preparatą.

Taigi pateikta pakankamai įrodymų, kad vartojant pailginto atpalaidavimo preparatus galima sumažinti didžiausios koncentracijos plazmoje smailės ir koncentracijos plazmoje svyravimus, taip sumažinant po ilgalaikės pertraukos pasikartojančių traukulių skaičių.

Be to, CHMP atsižvelgė į gaires dėl biologinio ekvivalentiškumo tyrimo, kuriose teigiama, kad neįmanoma apibrėžti rinkinio kriterijų, pagal kuriuos vaistus būtų galima priskirti prie mažo terapinio indekso vaistų (MTIV) – dėl veikliosios medžiagos priskyrimo prie MTIV turi būti sprendžiama kiekvienu atveju atskirai; komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad karbamazepinas nėra vieningai priskiriamas prie MTIV.

Atsižvelgdamas į karbamazepino pailginto atpalaidavimo preparatų charakteristikas, į pateiktus klinikinius tyrimus, taip pat į literatūroje pateiktus duomenis apie farmakokinetines karbamazepino charakteristikas ir į CMD(h) procedūros metu įvykusios konsultacijos su centrinės nervų sistemos ekspertų darbo grupe rezultatus, CHMP priėjo prie išvados, kad karbamazepinas nelaikomas mažo terapinio indekso vaistu, kurio C_{max} yra itin svarbi, ir kad ši išvada net labiau taikytina karbamazepino pailginto atpalaidavimo preparatams. Pailginto atpalaidavimo preparatų atveju svarbesnis yra AUC, o C_{max} atžvilgiu nebūtina taikyti griežtų kriterijų.

1 Abipusiai aklas pereinamojo modelio tyrimas, kuriuo siekta palyginti Tegretol-XR ir Tegretol poveikį gydant epilepsiją sergančius pacientus (angl. *Double-blind crossover comparison of Tegretol-XR and Tegretol in patients with epilepsy*). *Neurology*, 1995 m., 45:1703–1707.

2 Garnett et al. Du kartus per parą vartojamo pailginto atpalaidavimo karbamazepino preparato ir keturis kartus per parą vartojamo greito atpalaidavimo karbamazepino preparato farmakokinetinių savybių vertinimas, gydant epilepsiją sergančius pacientus (angl. *Pharmacokinetic Evaluation of Twice-Daily Extended-Release Carbamazepine (CBZ) and Four-Times-Daily Immediate-Release CBZ in Patients with Epilepsy*). *Epilepsia*, 1998 m., 39(3):274–279.

3 Canger et al. Įprastiniai ir kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino preparatai. Daugiacentris, abipusiai aklas, pereinamojo modelio tyrimas (angl. *Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study*). *Acta Neurol Scand*, 1990 m., 82:9–13.

4 Ilo E. Leppik and Collin A. Hovinga. Pailginto atpalaidavimo antiepileptikai. Su originaliais greito atpalaidavimo preparatais susijusių farmakokinetinių parametrų palyginimas. (angl. *Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations*). *Epilepsia*, 2013 m., 54(1):28–35.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, CHMP laikosi nuomonės, kad, vertinant bandomojo ir referencinio vaistų biologinį ekvivalentiškumą, C_{max} atveju galima taikyti standartinius biologinio ekvivalentiškumo kriterijus, t. y. 80,00–125,00 %. Atliekant pateiktus biologinio ekvivalentiškumo tyrimus nustatyti preparatų C_{max} skirtumai atitinka iš anksto nustatytas biologinio ekvivalentiškumo ribas ir nekelia galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai. Taigi pateikta pakankamai duomenų, kuriais įrodyta, kad Carbamazepin Tillomed 200 mg ir 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės ir Tegretol 200 mg ir 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos. Carbamazepin Tillomed 200 mg ir 400 mg pailginto atpalaidavimo tablečių naudos ir rizikos santykis laikomas teigiamu, todėl CHMP rekomenduoja išduoti registracijos pažymėjimą.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvairstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvairstė biologinio ekvivalentiškumo tyrimus ir literatūros apžvalgą, kuriuos pareiškėjas pateikė, atsižvelgdamas į išreikštus prieštaravimus dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai;
- komitetas apsvairstė CMD(h) procedūros metu įvykusios konsultacijos su centrinės nervų sistemos ekspertų darbo grupę rezultatus;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad, vertinant bandomojo ir referencinio vaistų biologinį ekvivalentiškumą, C_{max} atveju reikėtų taikyti standartinius biologinio ekvivalentiškumo kriterijus, t. y. 80,00–125,00 %;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad pateikta pakankamai duomenų, kuriais įrodytas Carbamazepin Tillomed 200 mg ir 400 mg pailginto atpalaidavimo tablečių ir referencinio vaisto (Tegretol 200 mg ir 400 mg pailginto atpalaidavimo tablečių) biologinis ekvivalentiškumas;

todėl komitetas laikosi nuomonės, kad Carbamazepin Tillomed 200 mg ir 400 mg pailginto atpalaidavimo tablečių ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra palankus, todėl rekomenduoja išduoti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokia galutine versija, kokia jie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.