

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Karbamazepina, będąca blokerem kanału sodowego, jest lekiem przeciwdrgawkowym.

Wnioskodawca złożył wniosek dotyczący produktu Carbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE. Referencyjny produkt leczniczy to Tegretol 200 mg i 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu, produkowany przez Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Zaproponowane wskazania obejmują padaczkę (napady uogólnione toniczno-kloniczne i napady częściowe) u pacjentów nowo diagnozowanych z padaczką i u pacjentów, u których obecnie stosowane leki przeciwdrgawkowe nie zapewniają właściwej kontroli choroby lub nie są tolerowane, napadowy ból związany z neuralgią nerwu trójdzielnego oraz zapobieganie psychozie maniakalno-depresyjnej u pacjentów nieodpowiadających na leczenie litem.

Oceniany produkt to postać użytkowa karbamazepiny o wydłużonym/przedłużonym uwalnianiu, którą opracowano w celu ograniczenia wahań między stężeniem szczytowym a minimalnym (uzyskania bardziej wypłaszczonej krzywej z ograniczeniem zmienności i zwiększeniem odstępu pomiędzy kolejnym dawkowaniem), a dzięki temu — przełomowych napadów drgawkowych u pacjentów.

W celu wykazania biorównoważności wnioskodawca przedstawił wyniki czterech badań biorównoważności przeprowadzonych z największą mocą dawki (400 mg) karbamazepiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z produktem referencyjnym Tegretol 400 mg. 90-procentowy przedział ufności zakresu akceptacji zdefiniowano wstępnie na 80,00–125,00% w przypadku C_{max} oraz 90,00–111,11% w przypadku AUC_{0-t} . Uzyskane wyniki są zgodne z określonymi kryteriami i mieszczą się w zdefiniowanych przedziałach.

Wytyczne dotyczące badań biorównoważności (CPMP/EWP/QWP/1401/98 wer. 1) sugerują, że jeśli chodzi o leki o wąskim indeksie terapeutycznym (NTI) i leki, w przypadku których wartość C_{max} ma szczególne znaczenie ze względu na bezpieczeństwo stosowania, skuteczność albo kontrolowanie stężenia leku, należy stosować węższy zakres wartości C_{max} , tj. 90,00–111,11%.

W ramach procedury prowadzonej przez Grupę koordynacyjną ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMDh) jedno z zainteresowanych państw członkowskich, Zjednoczone Królestwo, zgłosiło wątpliwości co do zakresu kryteriów kwalifikacji biorównoważności w przypadku wartości C_{max} w odniesieniu do karbamazepiny w postaci użytkowej o wydłużonym uwalnianiu. Zjednoczone Królestwo uznało, że zgodnie z wytycznymi dotyczącymi badań biorównoważności zakres akceptacji w badaniu biorównoważności karbamazepiny powinien być zawężony do 90–111,11% zarówno w przypadku wartości AUC, jak i C_{max} – karbamazepina jest bowiem lekiem przeciwpadaczkowym o NTI i złożonym profilu farmakokinetycznym. W tym kontekście Zjednoczone Królestwo wyraziło opinię, że nie wykazano biorównoważności między produktem badanym a referencyjnym produktem leczniczym, ponieważ wszystkie badania wykonane po spożyciu posiłku uznano za niespełniające warunku dotyczącego wartości C_{max} .

Ponadto w wyniku powyższych wątpliwości Zjednoczone Królestwo uznało, że u pacjentów otrzymujących karbamazepinę ostrożnie dopasowuje się dawkę do wartości optymalnej, a w razie konieczności zmiany leku należy sięgać po produkty biorównoważne. Dlatego przekonywano o istotności zawężenia limitów akceptacji zarówno w przypadku wartości C_{max} , jak i AUC.

Ogólnie w trakcie procedury CMDh nie osiągnięto porozumienia co do zastosowania konwencjonalnych (80–125%) albo zawężonych (90–111,11%) kryteriów kwalifikacji biorównoważności w przypadku wartości C_{max} w odniesieniu do karbamazepiny w postaci użytkowej o wydłużonym uwalnianiu, w związku z czym sprawę skierowano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Wnioskodawca przedstawił wyniki czterech badań biorównoważności i przegląd literatury na poparcie zastosowania szerszych zakresów akceptacji w odniesieniu do wartości C_{max} .

Z przeglądu literatury wynika, że karbamazepina i inne leki przeciwpadaczkowe w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu wykazują znaczne wahania między szczytowym a minimalnym stężeniem w osoczu, co wywołuje przełomowe napady drgawkowe i inne zdarzenia niepożądane. W odróżnieniu od tego leki przeciwpadaczkowe w postaci użytkowej o wydłużonym uwalnianiu, w tym karbamazepina, minimalizują skoki maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) w stanie stacjonarnym, co powoduje ograniczenie działań niepożądanych leku ze względu na zmniejszenie częstotliwości dawkowania i wyłączenie krzywej zależności stężenia w osoczu. Badania porównujące bezpośrednio właściwości farmakokinetyczne postaci użytkowych o natychmiastowym uwalnianiu z postaciami użytkowymi o wydłużonym uwalnianiu wykazały, że postacie użytkowe o wydłużonym uwalnianiu o znormalizowanej dawce mogą, ale nie muszą być biorównoważne z ich odpowiednikami o natychmiastowym uwalnianiu, jednak większość postaci użytkowych o wydłużonym uwalnianiu daje mniejszy wskaźnik wahań w porównaniu z postaciami o natychmiastowym uwalnianiu. Skutkowało to bardziej wyrównanymi przebiegami zależności stężenia od czasu^{1, 2, 3}. Wnioskodawca przedstawił także przegląd systematyczny Cochrane'a⁴, który podsumowuje właściwości farmakokinetyczne postaci użytkowych karbamazepiny o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu z wydłużonym uwalnianiem – wskazano, że postacie użytkowe o natychmiastowym uwalnianiu i zawiesiny wykazują 2,5-krotnie większe wahania między stężeniem szczytowym a minimalnym w odróżnieniu od postaci użytkowych karbamazepiny o wydłużonym uwalnianiu.

Ogólnie w sposób wystarczający wykazano, że postacie użytkowe o wydłużonym uwalnianiu mają potencjał zmniejszania skoków maksymalnych stężeń w osoczu oraz zmian stężeń w osoczu, co powoduje ograniczenie występowania przełomowych napadów drgawkowych.

CHMP uwzględnił także wytyczne dotyczące badań biorównoważności, w których podano, że „niemożliwe jest określenie zestawu kryteriów pozwalających klasyfikować leki jako posiadające wąski indeks terapeutyczny (NTID), a decyzja o tym, czy dana substancja czynna jest NTID, powinna być podejmowana indywidualnie w każdym przypadku na podstawie rozważań klinicznych”. Komitet podkreślił też, że klasyfikacja karbamazepiny jako leku o NTI nie jest jednoznaczna.

Na podstawie właściwości postaci użytkowej karbamazepiny o wydłużonym uwalnianiu, przedstawionych wyników badań klinicznych, danych z piśmiennictwa dotyczących profilu farmakokinetycznego karbamazepiny i wyniku konsultacji z grupą roboczą ds. ośrodkowego układu nerwowego w trakcie procedury CMDh Komitet stwierdził, że karbamazepina nie uznaje się za lek o NTI, gdzie C_{max} miałyby istotne znaczenie, a wniosek ten tym bardziej dotyczy postaci użytkowych karbamazepiny o wydłużonym uwalnianiu. W przypadku postaci użytkowych o wydłużonym uwalnianiu ważniejszy jest parametr AUC, a stosowanie ścisłych kryteriów w odniesieniu do C_{max} nie jest istotne.

W świetle dostępnych danych CHMP jest zdania, że w ocenie biorównoważności między produktem badanym a produktem referencyjnym właściwe jest zastosowanie standardowych kryteriów biorównoważności, tj. zakresu 80,00–125,00% w przypadku wartości C_{max} . Obserwowane różnice wartości C_{max} pomiędzy produktami z przedstawionych badań biorównoważności mieszczą się w

1 Double-blind crossover comparison of Tegretol-XR and Tegretol in patients with epilepsy. *Neurology* 1995, 45: 1703–1707.

2 Garnett i wsp. 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 i wsp. Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study. *Acta Neurol Scand* 1990, 82: 9–13.

4 Ilo E. Leppik i Collin A. Hovenga. Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. *Epilepsia* 2013, 54(1): 28–35.

określonych granicach biorównoważności i nie stanowią potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego. W konsekwencji biorównoważność między produktami Carbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu a Tegretol 200 mg i 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu została należycie wykazana. Stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Carbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu uznaje się za pozytywny — w związku z tym CHMP zaleca udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii zgodnie z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozważył wyniki badań biorównoważności i przegląd piśmiennictwa przedstawione przez wnioskodawcę w związku z zastrzeżeniami zgłoszonymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.
- Komitet uwzględnił wynik konsultacji z grupą roboczą ds. ośrodkowego układu nerwowego, przeprowadzonych w czasie procedury CMDh.
- Komitet wyraził opinię, że w ocenie biorównoważności między produktem badanym a produktem referencyjnym należy zastosować standardowe kryteria biorównoważności, tj. zakres 80,00–125,00% w przypadku wartości C_{max} .
- Komitet stwierdził, że biorównoważność pomiędzy produktem Carbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu a produktem referencyjnym Tegretol 200 mg i 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu została należycie wykazana.

W związku z tym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Carbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu i nazw produktów związanych jest pozytywny, i dlatego zaleca udzielenie pozwolenia bądź pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w aneksie I do opinii CHMP. Druki informacyjne pozostają zgodne z wersją końcową ustaloną w trakcie procedury prowadzonej przez grupę koordynacyjną, opisaną w aneksie III do opinii CHMP.