

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Carbamazepina, un blocant al canalelor de sodiu, este un medicament anticonvulsiv.

Solicitantul a prezentat o cerere în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE pentru Carbamazepin Tillomed 200 mg și 400 mg comprimate cu eliberare prelungită. Medicamentul de referință este Tegretol 200 mg și 400 mg comprimate cu eliberare prelungită, produs de Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Indicațiile propuse cuprind epilepsie (crize tonico-clonice generalizate și crize parțiale) la pacienți recent diagnosticați cu epilepsie și la acei pacienți la care boala nu poate fi ținută sub control sau care nu pot tolera terapia anticonvulsivă actuală, durerea paroxistică în nevralgia de trigemen și profilaxia psihozelor maniaco-depresive la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu.

Medicamentul evaluat este o formă farmaceutică cu eliberare prelungită (EP) a carbamazepinei, dezvoltată cu scopul de a reduce fluctuațiile concentrațiilor minime și maxime (o curbă mai aplatizată, cu fluctuație redusă și interval de dozare mărit), reducând astfel episoadele convulsive la pacienți.

Pentru a demonstra bioechivalența, solicitantul a prezentat patru studii de bioechivalență efectuate cu comprimatele de carbamazepină cu eliberare prelungită cu concentrația cea mai mare (400 mg) în comparație cu medicamentul de referință Tegretol 400 mg. Îi 90 % pentru intervalele de acceptare a fost predefinit la 80,00-125,00 % pentru C_{max} și la 90,00-111,11 % pentru ASC_{0-t} , iar rezultatele obținute se încadrează în intervalul criteriilor prestabilite.

Ghidul privind investigarea bioechivalenței (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) sugerează că, în cazul medicamentelor cu indice terapeutic îngust (ITI) și al celor pentru care C_{max} are o importanță deosebită pentru monitorizarea siguranței, a eficacității sau a concentrației de medicament, trebuie aplicat un interval de acceptare mai îngust pentru C_{max} , și anume 90,00-111,11 %.

În timpul procedurii CMDh, unul dintre statele membre interesate, Regatul Unit, a exprimat îngrijorări cu privire la intervalul C_{max} folosit pentru criteriile de acceptare a bioechivalenței formei farmaceutice cu eliberare prelungită (EP) a carbamazepinei. Regatul Unit a considerat că, în conformitate cu ghidul privind investigarea bioechivalenței, intervalul de acceptare pentru investigarea bioechivalenței carbamazepinei trebuie îngustat la 90-111,11 % atât pentru ASC, cât și pentru C_{max} , deoarece carbamazepina este un medicament antiepileptic ITI cu profil farmacocinetic complex. În acest context, Regatul Unit a considerat că bioechivalența între medicamentul testat și medicamentul de referință nu a fost demonstrată, considerând că toate studiile prezentate sunt necorespunzătoare în ceea ce privește C_{max} .

În plus, ca urmare a motivelor de îngrijorare de mai sus, Regatul Unit a considerat că pacienții cărora li se administrează carbamazepină primesc o doză optimă ajustată cu atenție, dacă este necesară vreo modificare, aceasta trebuie făcută cu medicamente bioechivalente. Prin urmare, s-a argumentat că este esențial să existe limite de acceptare mai înguste atât pentru C_{max} , cât și pentru ASC.

În concluzie, în timpul procedurii CMDh nu s-a putut ajunge la un acord cu privire la utilizarea criteriului convențional de acceptare a bioechivalenței (80-125 %) sau a celui mai îngust (90-111,11 %) pentru C_{max} a formelor farmaceutice EP ale carbamazepinei și, prin urmare, a fost sesizat CHMP.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Solicitantul a prezentat patru studii de bioechivalență și o recenzie a datelor din literatura de specialitate pentru a susține intervalul de acceptare mai larg pentru C_{max} .

Recenzia datelor din literatura de specialitate a demonstrat că forma farmaceutică cu eliberare imediată (EI) a carbamazepinei și a altor medicamente antiepileptice prezintă fluctuații mari între concentrația plasmatică minimă și cea maximă, ceea ce determină episoade convulsive și alte evenimente adverse. În schimb, formele farmaceutice cu EP ale medicamentelor antiepileptice, inclusiv ale carbamazepinei, au minimizat vârfurile concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) la starea de echilibru și au determinat mai puține reacții adverse datorită reducerii frecvenței de dozare și curbei aplatizate a concentrației plasmatice. Studiile de comparație directă a proprietăților farmacocinetice ale formelor farmaceutice cu EI și cu EP au constatat că formele cu EP normalizate în funcție de doză pot fi sau nu bioechivalente cu formele omologe cu EI, dar majoritatea formelor cu EP au un indice de fluctuație mai mic decât variantele cu EI. Aceasta a avut ca rezultat grafice concentrație/timp mai uniforme. ^{1 2 3} De asemenea, solicitantul a prezentat o recenzie sistematică Cochrane ⁴ care sintetizează comportamentul farmacocinetic al formelor farmaceutice cu EI față de cele cu EP ale carbamazepinei, demonstrând că formele cu EI și suspensia prezintă o fluctuație de 2,5 ori mai mare între concentrația maximă și cea minimă față de forma farmaceutică cu EP a carbamazepinei.

În ansamblu, a fost suficient demonstrat faptul că formele farmaceutice cu EP prezintă potențialul de a minimiza vârfurile concentrațiilor plasmatice maxime și de a reduce fluctuațiile concentrațiilor plasmatice, ceea ce duce la scăderea episoadelor convulsive.

De asemenea, CHMP a luat în considerare ghidul privind investigarea bioechivalenței, care prevede că „Nu este posibil să se identifice un set de criterii pentru definirea categoriei de medicamente cu indice terapeutic îngust (MITI) și trebuie decis de la caz la caz, pe baza unor considerații clinice, dacă o substanță activă este un MITI”, și a precizat că nu există o clasificare unanimă a carbamazepinei ca medicament ITI.

Pe baza caracteristicilor formei farmaceutice cu EP a carbamazepinei, a studiilor clinice prezentate, a datelor din literatura de specialitate privind profilul farmacocinetic al carbamazepinei și a rezultatului consultărilor grupului de lucru pentru sistemul nervos central obținute în timpul procedurii CMDh, CHMP a concluzionat că substanța carbamazepină nu este considerată ITI cu C_{max} de importanță majoră, iar această concluzie se aplică într-o măsură și mai mare formelor farmaceutice cu EP ale carbamazepinei. În cazul formelor farmaceutice cu EP este mai importantă ASC, iar aplicarea de criterii stricte pentru C_{max} nu este esențială.

Având în vedere totalitatea datelor disponibile, CHMP consideră că criteriul de bioechivalență standard de 80,00-125,00 % pentru C_{max} este adecvat pentru evaluarea bioechivalenței între medicamentul testat și medicamentul de referință. Diferențele observate la C_{max} între medicamentele din studiile de bioechivalență prezentate se încadrează în limitele de bioechivalență predefinite și nu reprezintă un risc grav potențial pentru sănătatea publică. În consecință, bioechivalența între Carbamazepin Tillomed 200/400 mg comprimate cu eliberare prelungită și Tegretol 200 mg și 400 mg comprimate cu eliberare prelungită a fost demonstrată suficient. Raportul beneficiu-risc pentru Carbamazepin Tillomed 200/400 mg comprimate cu eliberare prelungită se consideră pozitiv și, prin urmare, CHMP recomandă acordarea autorizației de punere pe piață.

1 Double-blind crossover comparison of Tegretol-XR and Tegretol in patients with epilepsy (Comparație încrucișată dublu-orb între Tegretol-XR și Tegretol la pacienții cu epilepsie). 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 [Evaluare farmacocinetică a carbamazepinei (CBZ) cu eliberare prelungită administrată de două ori pe zi și a CBZ cu eliberare imediată administrată de patru ori pe zi la pacienții cu epilepsie]. Epilepsia, 1998, 39(3):274-279.

3 Canger et al. Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study (Carbamazepina cu eliberare convențională față de cea cu eliberare controlată: un studiu încrucișat, multicentric, dublu-orb). Acta Neurol Scand 1990, 82:9-13.

4 Ilo E. Leppik și Collin A. Hovinga. Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations (Medicamente antiepileptice cu eliberare prelungită: comparație a parametrilor farmacocinetici în raport cu formele farmaceutice originale cu eliberare imediată), Epilepsia, 2013, 54(1):28-35.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a analizat studiile de bioechivalență și recenzia datelor din literatura de specialitate prezentate de solicitant referitoare la obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică.
- Comitetul a analizat rezultatul consultărilor grupului de lucru pentru sistemul nervos central, obținut în timpul procedurii CMDh.
- Comitetul a considerat că pentru evaluarea bioechivalenței între medicamentul testat și medicamentul de referință trebuie aplicat criteriul de bioechivalență standard, de 80,00-125,00 % pentru C_{max} .
- Comitetul a considerat că bioechivalența între Carbamazepin Tillomed 200 mg și 400 mg comprimate cu eliberare prelungită și medicamentului de referință (Tegretol 200 mg și 400 mg comprimate cu eliberare prelungită) a fost demonstrată suficient.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Carbamazepin Tillomed 200 mg și 400 mg comprimate cu eliberare prelungită și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală stabilită în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.