

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Karbamazepin, blokátor sodíkových kanálů, je léčivý přípravek působící jako antikonvulzivum.

Žadatel předložil žádost podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Carbamazepin Tillomed 200 mg a 400 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním. Referenčním léčivým přípravkem je Tegretol 200 mg a 400 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním společnosti Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Navrhované indikace zahrnují epilepsii (generalizované tonicko-klonické a částečné záchvaty) u nově diagnostikovaných pacientů s epilepsií a u pacientů, u nichž se nepodařilo dostat onemocnění pod kontrolu pomocí stávající antikonvulzivní léčby nebo kteří stávající léčbu nesnášejí, paroxysmální bolest při neuralgii trigeminu a profylaxi maniodepresivní psychózy u pacientů, kteří nereagují na léčbu lithiem.

Hodnoceným přípravkem je přípravek s prodlouženým uvolňováním obsahující karbamazepin, který byl vyvinut s cílem zmírnit kolísání hladiny léčivé látky (zploštit křivku díky menším výkyvům a prodlouženému intervalu mezi dávkami) a omezit tak u pacientů náhlé záchvaty.

Za účelem prokázání bioekvivalence předložil žadatel čtyři studie bioekvivalence provedené za použití tablet s prodlouženým uvolňováním obsahujících karbamazepin v nejvyšší síle (400 mg), které byly porovnávány s referenčním přípravkem Tegretol 400 mg. 90% interval spolehlivosti (CI) pro rozmezí přijatelnosti byl předem stanoven na 80,00–125,00 % pro $C_{\max}$ a 90,00–111,11 % pro AUC_{0-t} a získané výsledky se nacházejí v rozmezí předem specifikovaných kritérií.

Pokyny pro zjišťování bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) uvádějí, že pro léčivé přípravky s nízkým terapeutickým indexem a pro léčivé přípravky, u nichž má hodnota $C_{\max}$ zvláštní význam z důvodu bezpečnosti, účinnosti nebo sledování hladiny léčivého přípravku, by se mělo použít užší rozmezí přijatelnosti u hodnot $C_{\max}$ 90,00–111,11 %.

Během projednávání skupinou CMDh vznesl jeden z dotčených členských států, Spojené království, připomínku ohledně rozmezí kritérií přijatelnosti bioekvivalence pro hodnotu $C_{\max}$ u přípravku s prodlouženým uvolňováním obsahujícího karbamazepin. Spojené království mělo za to, že v souladu s pokyny pro zjišťování bioekvivalence by rozmezí přijatelnosti při stanovování bioekvivalence karbamazepinu mělo být užší, tj. 90,00–111,11 % pro hodnoty AUC i $C_{\max}$, jelikož karbamazepin je antiepileptikum s nízkým terapeutickým indexem a komplexním farmakokinetickým profilem. V této souvislosti zastávalo Spojené království názor, že bioekvivalence mezi testovaným a referenčním léčivým přípravkem nebyla prokázána, jelikož všechny předložené studie lze s ohledem na stanovenou hodnotu $C_{\max}$ považovat za neúspěšné.

Vzhledem k výše uvedeným obavám se Spojené království domnívalo, že pacientům léčeným karbamazepinem by měla být obezřetně podávána optimální dávka, a pokud jsou zapotřebí jakékoli změny, měly by být provedeny v rámci bioekvivalentních přípravků. Byl tedy vznesen argument, že přísnější limit přijatelnosti pro hodnoty $C_{\max}$ i AUC je naprosto zásadní.

Během projednávání skupinou CMDh se nepodařilo dosáhnout shody na tom, zda se pro hodnotu $C_{\max}$ přípravků s prodlouženým uvolňováním obsahujících karbamazepin mají použít obvyklá (80,00–125,00 %) nebo přísnější (90,00–111,11 %) kritéria přijatelnosti bioekvivalence, a proto byla záležitost postoupena výboru CHMP.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Žadatel na podporu širšího rozmezí přijatelnosti pro hodnotu $C_{\max}$ předložil čtyři studie bioekvivalence spolu s přezkumem literatury.

Přezkum literatury prokázal, že léková forma karbamazepinu a dalších antiepileptických léčivých přípravků s okamžitým uvolňováním vykazuje velké výkyvy v plazmatické koncentraci, které způsobují náhlé záchvaty a další nežádoucí příhody. Naproti tomu antiepileptické léčivé přípravky včetně karbamazepinu s prodlouženým uvolňováním minimalizovaly krátkodobé prudké nárůsty maximální plazmatické koncentrace (hodnota C_{max}) v ustáleném stavu a vedly k omezení nežádoucích účinků léčivých přípravků díky snížené četnosti podání a zploštěné křivce plazmatické koncentrace. Přímé farmakokinetické srovnávací studie přípravků s okamžitým a s prodlouženým uvolňováním ukázaly, že přípravky s prodlouženým uvolňováním a normalizovanou dávkou mohou i nemusí být bioekvivalentní se svými protějšky s okamžitým uvolňováním, nicméně většina přípravků s prodlouženým uvolňováním vykazuje ve srovnání s přípravky s okamžitým uvolňováním nižší index fluktuace. To vedlo k rovnoměrnějším hladinám koncentrace v průběhu času.¹²³ Žadatel předložil rovněž Cochranův systematický přehled⁴, který shrnuje farmakokinetické chování přípravků obsahujících karbamazepin s okamžitým a s prodlouženým uvolňováním a dokládá, že lékové formy a suspenze s okamžitým uvolňováním vykazují oproti přípravkům obsahujícím karbamazepin s prodlouženým uvolňováním až 2,5krát vyšší fluktuaci plazmatické koncentrace.

Celkově bylo tedy dostatečně prokázáno, že přípravky s prodlouženým uvolňováním mají potenciál minimalizovat krátkodobé prudké nárůsty maximální plazmatické koncentrace a snížit kolísání hladin plazmatické koncentrace, což vede k omezení náhlých záchvatů.

Výbor CHMP zohlednil rovněž pokyny pro zjišťování bioekvivalence, v nichž se uvádí, že *není možné definovat soubor kritérií pro klasifikaci léčivých přípravků jako přípravků s nízkým terapeutickým indexem, a proto je třeba o tom, zda má účinná látka nízký terapeutický index, rozhodovat případ od případu na základě klinických ukazatelů*, a poukázal na to, že neexistuje jednomyslná shoda ohledně klasifikace karbamazepinu jako léčivého přípravku s nízkým terapeutickým indexem.

Na základě charakteristik přípravku s prodlouženým uvolňováním obsahujícího karbamazepin, předložených klinických studií, údajů z literatury o farmakokinetickém profilu karbamazepinu a výsledků konzultace s pracovní skupinou pro centrální nervovou soustavu během projednávání skupinou CMDh dospěl výbor CHMP k závěru, že karbamazepin není považován za přípravek s nízkým terapeutickým indexem, u nějž by měla hodnota C_{max} zásadní význam, a že tento závěr platí tím spíše pro přípravky s prodlouženým uvolňováním obsahující karbamazepin. U přípravků s prodlouženým uvolňováním je důležitější hodnota AUC a použití přísnějších kritérií pro hodnotu C_{max} není nezbytné.

Vzhledem k veškerým dostupným údajům je výbor CHMP toho názoru, že standardní kritérium bioekvivalence v rozmezí 80,00–125,00 % pro hodnotu C_{max} je k posouzení bioekvivalence mezi testovaným a referenčním přípravkem vhodné. Pozorované rozdíly v hodnotách C_{max} mezi přípravky v předložených studiích bioekvivalence se nacházejí v předem vymezených limitech bioekvivalence a nepředstavují potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví. Na základě toho se bioekvivalence mezi přípravkem Carbamazepin Tillomed 200 mg a 400 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a přípravkem Tegretol 200 mg a 400 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním považuje za dostatečně prokázanou. Poměr přínosů a rizik přípravku Carbamazepin Tillomed 200 mg a 400 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním je považován za příznivý, a proto výbor CHMP doporučuje udělit přípravku rozhodnutí o registraci.

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

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

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

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zohlednil studie bioekvivalence a přezkum literatury předložené žadatelem v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví,
- výbor zohlednil výsledky konzultace s pracovní skupinou pro centrální nervovou soustavu během projednávání skupinou CMDh,
- má výbor za to, že k posouzení bioekvivalence mezi testovaným a referenčním přípravkem by se mělo použít standardní kritérium bioekvivalence v rozmezí 80,00–125,00 % pro hodnotu C_{max} ,
- má výbor za to, že bioekvivalence mezi přípravkem Carbamazepin Tillomed 200 mg a 400 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a referenčním přípravkem Tegretol 200 mg a 400 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním byla dostatečně prokázána,

výbor se na základě toho domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Carbamazepin Tillomed 200 mg a 400 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a souvisejících názvů je příznivý, a proto doporučuje udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.