

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Karbamazepin, der er en natriumkanalblokker, er et antikonvulsivt lægemiddel.

I overensstemmelse med artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, har ansøgeren indgivet en ansøgning for Carbamazepin Tillomed, depottabletter, 200 mg og 400 mg. Referencelægemidlet er Tegretol, depottabletter, 200 mg og 400 mg, fra Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

De foreslåede indikationer omfatter epilepsi (generaliserede tonisk-kloniske og partielle anfald) hos nydiagnosticerede patienter med epilepsi og hos patienter, som er uregulerede eller ikke tåler deres nuværende antiepileptiske behandling, paroxsyske smerter ved trigeminusneuralgi samt profylakse af bipolare affektive lidelser hos patienter, der ikke responderer på litiumbehandling.

Produktet under evaluering er en depotformulering af karbamazepin, der er udviklet for at reducere udsvingene mellem spids- og dalværdierne (fladere kurve med mindre udsving og øget dosisinterval) og derved mindske gennembrudsanfald hos patienterne.

Til påvisning af bioækvivalens har ansøgeren indgivet fire bioækvivalensstudier, der sammenligner den højeste styrke (400 mg) af karbamazepin depottabletter med referencelægemidlet, Tegretol, 400 mg. 90 %-sikkerhedsintervallet for acceptintervallerne blev prædefineret til 80,00-125,00 % for C_{max} og 90,00-111,11 % for AUC_{0-t} , og resultaterne falder inden for intervallerne for det prædefinerede kriterium.

I retningslinjerne for bioækvivalensstudier (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) indikeres det, at der bør anvendes et strammere acceptinterval på 90,00-111,11 % for lægemidler med smalt terapeutisk indeks og for lægemidler, for hvilke C_{max} er særlig vigtig for overvågning af sikkerheden, virkningen eller koncentrationen af lægemiddelstoffet.

Under CMDh-proceduren rejste en af de berørte medlemsstater, Det Forenede Kongerige, betænkeligheder ved acceptintervallet for bioækvivalens af C_{max} af depotpræparater af karbamazepin. Det Forenede Kongerige fandt, at i overensstemmelse med retningslinjerne for bioækvivalensstudier bør acceptintervallet for bioækvivalensstudier for karbamazepin indsnævres til 90-111,11 % for både AUC og C_{max} af den grund, at karbamazepin er et antiepileptisk lægemiddel med smalt terapeutisk indeks (NTI) og kompleks farmakokinetisk profil. I denne sammenhæng var Det Forenede Kongerige af den opfattelse, at der ikke er påvist bioækvivalens mellem test- og referencelægemidlet, da testlægemidlet ikke anses for at have bestået de postprandiale tests for C_{max} .

Som konsekvens af ovenstående betænkeligheder fandt Det Forenede Kongerige desuden, at patienter i behandling med karbamazepin bør titreres forsigtigt til optimal dosis, og ved eventuelt behov for ændringer bør disse finde sted med bioækvivalente produkter. Det blev hævdet, at det derfor er vigtigt at anvende snævrere acceptgrænser for både C_{max} og AUC.

I det store hele kunne der ved CMDh-proceduren ikke opnås enighed om, hvorvidt der bør anvendes det konventionelle acceptkriterium for bioækvivalens (80-125 %) eller det snævrere kriterium (90-111,11 %) for C_{max} af depotpræparater af karbamazepin, hvorfor spørgsmålet blev henvist til CHMP.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Ansøgeren har forelagt fire bioækvivalensstudier og en litteraturgennemgang til støtte for anvendelsen af det bredere acceptinterval for C_{max} .

Litteraturgennemgangen viste, at dispenseringsformer med øjeblikkelig frigivelse af karbamazepin og andre antiepileptika udviser store udsving i mellem spids- og dalværdierne af plasmakoncentrationen, hvilket fører til gennembrudsanfald og andre uønskede hændelser. Depotpræparater af antiepileptika, herunder karbamazepin, minimerede derimod i steady state spidsværdierne (C_{max}) og reducerede

bivirkningerne som følge af den mindre dosishyppighed og fladere plasmakoncentrationskurve. Farmakokinetiske studier med direkte sammenligning af præparater med øjeblikkelig frigivelse og depotpræparater har vist, at dosisnormaliserede depotpræparater for nogles vedkommende er bioækvivalente med præparater med øjeblikkelig frigivelse, for andres ikke, men at de fleste depotpræparater har lavere fluktuationsindeks end præparater med øjeblikkelig frigivelse. Dette har resulteret i jævnere koncentration-tidskurver. ^{1 2 3} Ansøgeren har desuden forelagt en systematisk Cochrane-gennemgang ⁴, der sammenligner de farmakokinetiske egenskaber af karbamazepinpræparater med øjeblikkelig frigivelse med depotpræparater, og som viser, at præparater med øjeblikkelig frigivelse og suspensioner udviser 2,5 gange større fluktuation mellem spids- og dalkoncentrationerne end depotpræparater.

Som helhed er det tilstrækkelig godtgjort, at depotpræparater har potentiale til at minimere spidskoncentrationerne og mindske fluktuationerne i plasmakoncentrationen, hvilket fører til færre gennembrudsanfald.

CHMP tog desuden hensyn til retningslinjerne for bioækvivalensstudier, hvori det hedder "*det ikke er muligt at fastlægge et sæt kriterier for kategorisering af lægemidler som lægemidler med snævert terapeutisk indeks (NTID-lægemidler), og det må fra sag til sag afgøres, om et lægemiddelstof er et NTID-lægemiddel ud fra kliniske overvejelser*", og hvor det påpeges, at der ikke er nogen almindelig anerkendt klassificering af karbamazepin som et NTID-lægemiddel.

CHMP konkluderede på grundlag af egenskaberne for depotformuleringer af karbamazepin, de forelagte kliniske studier, litteratordataene om karbamazepin og den høring af arbejdsgruppen vedrørende centralnervesystemet, der blev foretaget under CMDh-proceduren, at karbamazepin ikke anses for at være et NTID-lægemiddel med C_{max} af væsentlig betydning, og at denne konklusion i endnu højere grad gælder for depotformuleringer af karbamazepin. For depotformuleringer er AUC vigtigere, og anvendelse af snævre kriterier for C_{max} har ikke afgørende betydning.

På baggrund af samtlige foreliggende data er CHMP af den opfattelse, at standardkriteriet for bioækvivalens på 80,00-125,00 % for C_{max} er hensigtsmæssigt til at vurdere bioækvivalensen af test- og referencelægemidlet. De observerede forskelle i C_{max} mellem produkterne i de forelagte bioækvivalensstudier falder inden for de prædefinerede grænser for bioækvivalens og udgør ikke en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. Følgelig er bioækvivalensen fyldestgørende påvist mellem Carbamazepin Tillomed, depottabletter, 200/400 mg, og Tegretol, depottabletter, 200 mg og 400 mg. Benefit/risk-forholdet for Carbamazepin Tillomed, depottabletter, 200/400 mg, anses for positivt, og CHMP anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse.

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. Hovinga. Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations, *Epilepsia*, 2013, 54(1):28-35.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget tog hensyn til de bioækvivalensstudier og den litteraturgennemgang, ansøgeren har indsendt vedrørende de indsigelser, der er rejst som en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.
- Udvalget behandlede resultatet af den høring af arbejdsgruppen vedrørende centralnervesystemet, der er foretaget under CMDh-proceduren.
- Udvalget var af den opfattelse, at standardkriteriet for bioækvivalens på 80,00-125,00 % for C_{\max} bør anvendes til at vurdere bioækvivalens mellem test- og referencelægemidlet.
- Udvalget fandt, at der fyldestgørende er påvist bioækvivalens mellem Carbamazepin Tillomed, depottabletter 200 mg og 400 mg, og referencelægemidlet (Tegretol, depottabletter, 200 mg og 400 mg).

Udvalget finder derfor, at benefit/risk-forholdet for Carbamazepin Tillomed, depottabletter, 200 mg og 400 mg, og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag I til CHMP's udtalelse. Produktinformationen er fortsat den endelige version som fastlagt under behandlingen i koordinationsgruppen, jf. bilag III til CHMP's udtalelse.