

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Karbamazepin, blokator natrijeva kanala, je antikonvulzivni lijek.

Podnositelj zahtjeva podnio je zahtjev na temelju članka 10. stavka 1. Direktive 2001/83/EZ za Carbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem. Referentni lijek su Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem tvrtke Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Predložene indikacije obuhvaćaju epilepsiju (generalizirani toničko-klonički i djelomični napadaji) u novodijagnosticiranih bolesnika s epilepsijom i u onih bolesnika koji nisu pod nadzorom ili ne podnose svoju trenutačnu antikonvulzivnu terapiju, paroksizmalnu bol trigeminalne neuralgije i profilaksu manično-depresivnih psihoza u bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju litijem.

Proizvod u postupku procjene je formulacija karbamazepina s produženim/produljenim oslobađanjem (ER) koja je razvijena u cilju smanjivanja kolebanja između vršne i najniže koncentracije (položenijsa krivulja sa smanjenim kolebanjem i povećanim intervalom doziranja) čime se smanjuju probojni napadaji u bolesnika.

Kako bi dokazao bioekvivalenciju, podnositelj zahtjeva dostavio je četiri ispitivanja bioekvivalencije provedena na tabletama karbamazepina s produljenim oslobađanjem najveće jačine (400 mg) u usporedbi s referentnim proizvodom Tegretol 400 mg. CI od 90 % intervala prihvaćanja bio je unaprijed definiran na 80,00 – 125,00 % za  $C_{max}$  i 90,00 – 111,11 % za  $AUC_{0-t}$ , a dobiveni rezultati u skladu su s prethodno utvrđenim kriterijima.

Smjernice o ispitivanju bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) upućuju na to da za lijekove s uskim terapijskim indeksom (NTI) i za lijekove za koje je  $C_{max}$  od posebne važnosti za sigurnost, djelotvornost ili praćenje razine lijeka treba primijeniti stroži raspon prihvaćanja od 90,00 – 111,11 % za  $C_{max}$ .

Tijekom postupka pri Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), jedna od predmetnih država članica, Ujedinjena Kraljevina, izrazila je zabrinutost u pogledu raspona za kriterij prihvaćanja u pogledu bioekvivalencije za  $C_{max}$  formulacije karbamazepina s produljenim otpuštanjem (ER). Ujedinjena Kraljevina smatrala je da bi, u skladu sa smjernicama za ispitivanje bioekvivalencije, raspon prihvatljivosti za istraživanje bioekvivalencije karbamazepina trebao biti sužen na 90 – 111,11 % za AUC i za  $C_{max}$  s obrazloženjem da je karbamazepin NTI antiepileptički lijek sa složenim farmakokinetičkim (PK) profilom. Ujedinjena Kraljevina u tom je kontekstu smatrala da bioekvivalencija nije dokazana između testiranog i referentnog lijeka s obzirom na to da se sva dostavljena ispitivanja smatraju neuspjelima u pogledu  $C_{max}$ .

Nadalje, zbog prethodno navedenih zabrinutosti Ujedinjena Kraljevina smatrala je da u bolesnika koji primaju karbamazepin lijek pažljivo titrira do optimalne doze, a ako je potrebna bilo kakva promjena, to treba učiniti u okviru bioekvivalentnih proizvoda. Stoga se tvrdilo da je od ključne važnosti imati uže granice prihvaćanja za  $C_{max}$  i AUC.

Općenito, tijekom postupka pri CMDh-u nije bilo moguće postići dogovor s obzirom na to trebaju li se za  $C_{max}$  ER formulacija karbamazepina primjenjivati konvencionalni (80 – 125 %) ili uži (90 – 111,11 %) kriteriji prihvaćanja u pogledu bioekvivalencije, stoga je pitanje upućeno Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP).

## Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Podnositelj zahtjeva podnio je četiri ispitivanja bioekvivalencije i pregled literature u korist primjene širih raspona prihvaćanja za  $C_{max}$ .

Pregledom literature pokazalo se da farmaceutski oblik karbamazepina s trenutačnim oslobađanjem (IR) i drugih antiepileptičkih lijekova (AED) s trenutačnim oslobađanjem pokazuje velika kolebanja između vršne i najniže koncentracije u plazmi, što rezultira probojnim napadajima i drugim štetnim događajima. Nasuprot tome, formulacije antiepileptičkih lijekova s produljenim oslobađanjem, uključujući karbamazepin, snizile su nagle promjene u maksimalnim koncentracijama u plazmi ( $C_{max}$ ) u stabilnom stanju i rezultirale smanjenim nuspojavama lijeka zbog smanjenja učestalosti doziranja i položnije krivulje koncentracije u plazmi. Izravna farmakokinetička ispitivanja usporedbe formulacija s trenutačnim oslobađanjem i produljenim oslobađanjem otkrile su da formulacije s produljenim oslobađanjem s normaliziranom dozom mogu i ne moraju biti bioekvivalentne svojim ekvivalentima s trenutačnim oslobađanjem, ali većina formulacija s produljenim oslobađanjem ima niži indeks kolebanja u usporedbi s verzijama s trenutačnim oslobađanjem. To je rezultiralo ravnomjernijim odsječcima vremena i koncentracije. <sup>1 2 3</sup> Podnositelj zahtjeva također je podnio Cochraneov sustavni pregled <sup>4</sup> kojim se sažima farmakokinetičko ponašanje formulacije karbamazepina s trenutačnim oslobađanjem nasuprot formulaciji s produljenim oslobađanjem pokazujući da formulacije s trenutačnim oslobađanjem i suspenzija pokazuju 2,5 puta veće kolebanje između vršnih i najnižih koncentracija, za razliku od formulacije karbamazepina s produljenim oslobađanjem.

Općenito, u dostatnoj je mjeri pokazano da formulacije s produljenim oslobađanjem imaju potencijal smanjivanja naglih promjena u maksimalnim koncentracijama u plazmi i smanjivanja kolebanja razina u plazmi što dovodi do smanjenja probojnih napadaja.

CHMP je također uzeo u obzir smjernice za ispitivanje bioekvivalencije u kojima se navodi da *„Nije moguće definirati skup kriterija za kategorizaciju lijekova kao lijekova s uskim terapijskim indeksom (NTID) te se o njima mora odlučivati zasebno u svakom slučaju ako je djelatna tvar lijek s uskim terapijskim indeksom, na temelju kliničkih razmatranja”* i naglasio da ne postoji jednoglasna klasifikacija karbamazepina kao lijeka s uskim terapijskim indeksom.

Na temelju karakteristika formulacije karbamazepina s produljenim oslobađanjem, dostavljenih kliničkih ispitivanja, podataka iz literature o farmakokinetičkom profilu karbamazepina i ishoda savjetovanja radne skupine za središnji živčani sustav dobivenih tijekom postupka pri CMDh-u, CHMP je zaključio da se karbamazepin ne smatra lijekom s uskim terapijskim indeksom s  $C_{max}$  od velike važnosti i da se taj zaključak još više odnosi na formulacije karbamazepina s produljenim oslobađanjem. Za formulacije s produljenim oslobađanjem AUC je važniji i primjena strogih kriterija za  $C_{max}$  nije ključna.

S obzirom na sve dostupne podatke, CHMP smatra da su standardni kriteriji bioekvivalencije od 80,00 – 125,00 % za  $C_{max}$  odgovarajući za procjenu bioekvivalencije između ispitnog i referentnog proizvoda. Uočene razlike u vrijednosti  $C_{max}$  između proizvoda u dostavljenim ispitivanjima bioekvivalencije spadaju u unaprijed definirana ograničenja bioekvivalencije i ne predstavljaju potencijalni ozbiljan rizik za javno zdravlje. Slijedom toga, bioekvivalencija između Carbamazepin Tillomed 200/400 mg tableta s produljenim oslobađanjem i Tegretol tableta s produljenim

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

oslobađanjem 200 mg i 400 mg dovoljno je dokazana. Omjer koristi i rizika Carbamazepin Tillomed 200/400 mg tableta s produljenim oslobađanjem smatra se pozitivnim i stoga CHMP preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

### **Razlozi za mišljenje CHMP-a**

Budući da:

- Odbor je razmotrio predmet upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ;
- Odbor je razmotrio ispitivanja bioekvivalencije i pregled literature koje je podnositelj zahtjeva dostavio u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje;
- Odbor je razmotrio ishod savjetovanja radne skupine za središnji živčani sustav dobiven tijekom postupka pri CMDh-u;
- Odbor smatra da bi se standardni kriteriji bioekvivalencije od 80,00 – 125,00 % za  $C_{max}$  trebali primjenjivati za procjenu bioekvivalencije između ispitnog i referentnog proizvoda;
- Odbor smatra da je bioekvivalencija između Carbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tableta s produljenim oslobađanjem i referentnog lijeka (Tegretol tablete s produljenim oslobađanjem 200 mg i 400 mg) dovoljno dokazana.

Odbor posljedično smatra da je omjer koristi i rizika Carbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tableta s produljenim oslobađanjem i pridruženih imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka navedenog u Prilogu I. mišljenju CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju neizmijenjene u odnosu na završnu verziju donesenu tijekom postupka Koordinacijske skupine, kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.