

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Karbamazepín, blokátor sodíkového kanála, je antikonvulzívum.

Žiadateľ predložil žiadosť podľa článku 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES pre liek Carbamazepin Tillomed 200 mg a 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním. Referenčným liekom je liek Tegretol tablety s predĺženým uvoľňovaním 200 mg a 400 mg od spoločnosti Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Medzi navrhované indikácie patria epilepsia (generalizované tonicko-klonické a parciálne záchvaty) u novodiagnostikovaných pacientov s epilepsiou a u pacientov, ktorí sú nekontrolovaní alebo nedokážu tolerovať svoju súčasnú antikonvulzívnu liečbu, paroxyzmálna bolesť trigeminálnej neuralgie a profylaxia maniodepresívnych psychóz v prípade pacientov, ktorí neodpovedajú na lítiovú terapiu.

Liek, ktorý je predmetom hodnotenia, je prípravok s rozšíreným/predĺženým uvoľňovaním karbamazepínu, ktorý bol vyvinutý s cieľom znížiť kolísanie maxima-minima (vyrovnannejšia krivka so zníženým kolísaním a zvýšeným dávkovacím intervalom), a tak znížiť náhle prudké záchvaty u pacientov.

Žiadateľ s cieľom preukázať biologickú rovnocennosť predložil štyri štúdie biologickej rovnocennosti vykonané s najvyššou silou (400 mg) tabliet karbamazepínu s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s referenčným liekom Tegretol 400 mg. 90 % IS intervalov prijateľnosti bolo definovaných na úrovni 80,00 – 125,00 % pre C_{max} a na úrovni 90,00 – 111,11 % pre AUC_{0-t} a získané výsledky sú v súlade s rozsahom stanovených kritérií.

V usmernení k skúmaniu biologickej rovnocennosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) sa uvádza, že v prípade liekov s úzkym terapeutickým indexom (NTI) a liekov, pri ktorých má C_{max} osobitný význam z hľadiska bezpečnosti, účinnosti alebo monitorovania hladiny lieku, sa pre C_{max} majú použiť užšie rozsahy prijateľnosti na úrovni 90,00 – 111,11 %.

Počas postupu koordinačnej skupiny CMDh jeden z dotknutých členských štátov, Spojené kráľovstvo, vyjadril obavy, pokiaľ ide o rozsah kritérií prijateľnosti biologickej rovnocennosti pre C_{max} karbamazepínu, prípravku s rozšíreným uvoľňovaním. Spojené kráľovstvo usúdilo, že v súlade s usmernením k skúmaniu biologickej rovnocennosti sa má rozsah prijateľnosti pri skúmaní biologickej rovnocennosti pre karbamazepín zúžiť na úrovni 90 – 111,11 % pre AUC aj pre C_{max} na základe toho, že karbamazepín je antiepileptický liek s NTI s komplexným farmakokinetickým profilom. Spojené kráľovstvo v tejto súvislosti dospelo k názoru, že medzi testovaným a referenčným liekom sa nepreukázala biologická rovnocennosť, keďže všetky štúdie v podmienkach užívania lieku s jedlom sa považujú za neúspešné, pokiaľ ide o C_{max} .

Okrem toho, v dôsledku uvedených výhrad Spojené kráľovstvo usúdilo, že pacienti užívajúci karbamazepín sú pozorne titrovaní na optimálnu dávku, a ak je potrebná akákoľvek zmena, má sa to vykonať medzi biologicky rovnocennými liekmi. Preto sa argumentovalo tým, že pre C_{max} a AUC je nevyhnutné stanoviť užšie limity prijateľnosti.

Počas postupu koordinačnej skupiny CMDh sa celkovo nepodarilo dosiahnuť zhodu, pokiaľ ide o to, či sa pre C_{max} prípravkov karbamazepínu s rozšíreným uvoľňovaním majú používať bežné (80 – 125 %) alebo užšie (90 – 111,11 %) kritériá prijateľnosti biologickej rovnocennosti, a preto bola táto záležitosť postúpená výboru CHMP.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Žiadateľ predložil štyri štúdie biologickej rovnocennosti a prehľad literatúry s cieľom podporiť použitie širších rozsahov prijateľnosti pre C_{max} .

Z prehľadu literatúry vyplynulo, že dávkovacia forma karbamazepínu s okamžitým uvoľňovaním a iných antiepileptických liekov vykazuje veľké kolísanie maxima-minima plazmatických koncentrácií, čo vedie k náhlym prudkým záchvatom a iným nežiaducim udalostiam. Na rozdiel od toho, prípravky antiepileptických liekov s rozšíreným uvoľňovaním vrátane karbamazepínu minimalizovali píky maximálnych koncentrácií v plazme (C_{max}) v rovnovážnom stave a viedli k zníženiu nežiaducich liekových reakcií v dôsledku zníženia frekvencie dávkovania a vyrovnanejšej krivke koncentrácie v plazme. V priamych farmakokinetických porovnávacích štúdiách pre prípravky s okamžitým a rozšíreným uvoľňovaním sa zistilo, že prípravky s rozšíreným uvoľňovaním v normalizovanej dávke môžu, ale nemusia byť biologicky rovnocenné so svojimi náprotivkami s okamžitým uvoľňovaním, väčšina prípravkov s rozšíreným uvoľňovaním však má nižší index kolísania v porovnaní s verziami s okamžitým uvoľňovaním. To viedlo k ešte rovnomernejším grafom koncentrácie v závislosti od času.¹
² ³ Žiadateľ predložil aj Cochranov systematický prehľad⁴, ktorý sumarizuje farmakokinetické správanie prípravku karbamazepínu s okamžitým uvoľňovaním v porovnaní s prípravkom s rozšíreným uvoľňovaním, a ktoré dokazuje, že prípravky a suspenzie s okamžitým uvoľňovaním vykazujú 2,5-násobne vyššie kolísanie, pokiaľ ide o koncentrácie maxima-minima, na rozdiel od prípravku karbamazepínu s rozšíreným uvoľňovaním.

Celkovo sa dostatočne preukázalo, že prípravky s rozšíreným uvoľňovaním majú potenciál minimalizovať píky maximálnych koncentrácií v plazme a znížiť kolísanie plazmatickej hladiny, čo vedie k zníženiu náhlych prudkých záchvatov.

Výbor CHMP vzal tiež na vedomie usmernenie k skúmaniu biologickej rovnocennosti, v ktorom sa uvádza, že „*nie je možné definovať súbor kritérií na kategorizáciu liekov ako liekov s úzkym terapeutickým indexom (NTID) a v jednotlivých prípadoch sa musí rozhodnúť, či je účinná látka NTID na základe klinických úvah*“, a poukázal na to, že neexistuje jednotná klasifikácia karbamazepínu ako lieku NTI.

Na základe charakteristických vlastností prípravku karbamazepínu s rozšíreným uvoľňovaním, predložených klinických štúdií, údajov z literatúry o farmakokinetickom profile karbamazepínu a výsledkov konzultácií s pracovnou skupinou pre centrálny nervový systém, ktoré boli získané počas postupu koordinačnej skupiny CMDh, dospel výbor CHMP k záveru, že karbamazepín sa nepovažuje za NTI s C_{max} zásadného významu a že tento záver platí ešte viac pre prípravky karbamazepínu s rozšíreným uvoľňovaním. Pre prípravky s rozšíreným uvoľňovaním je dôležitejšia AUC a uplatňovanie prísnych kritérií pre C_{max} nie je nevyhnutné.

Vzhľadom na všetky dostupné údaje dospel výbor CHMP k názoru, že na posúdenie biologickej rovnocennosti medzi testovaným a referenčným liekom sú vhodné štandardné kritériá biologickej rovnocennosti na úrovni 80,00 – 125,00 % pre C_{max} . Zistené rozdiely v C_{max} medzi liekmi v predložených štúdiách biologickej rovnocennosti patria k definovaným limitom biologickej rovnocennosti a nepredstavujú potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie. Preto sa dostatočne preukázala biologická rovnocennosť medzi liekom Carbamazepin Tillomed 200 mg/400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a liekom Tegretol tablety s predĺženým uvoľňovaním 200 mg a 400 mg. Pomer prínosu a rizika lieku Carbamazepin Tillomed tablety s predĺženým uvoľňovaním 200 mg/400 mg sa považuje za pozitívny, a preto výbor CHMP odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh.

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

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor považuje štúdie biologickej rovnocennosti a prehľad literatúry, ktoré predložil žiadateľ v súvislosti so vznesenými námietkami, za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor vzal na vedomie výsledok konzultácií pracovnej skupiny pre centrálnu nervovú sústavu získaný počas postupu koordinačnej skupiny CMDh,
- výbor dospel k názoru, že na posúdenie biologickej rovnocennosti medzi testovaným a referenčným liekom sa majú aplikovať štandardné kritériá biologickej rovnocennosti na úrovni 80,00 – 125,00 % pre C_{max} ,
- výbor usúdil, že sa dostatočne preukázala biologická rovnocennosť medzi liekom Carbamazepin Tillomed tablety s predĺženým uvoľňovaním 200 mg a 400 mg a referenčným liekom (Tegretol tablety s predĺženým uvoľňovaním 200 mg a 400 mg).

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Carbamazepin Tillomed tablety s predĺženým uvoľňovaním 200 mg a 400 mg a súvisiace názvy je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.