

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Karbamazepin, zaviralec natrijevih kanalčkov, je antiepileptik.

Predlagatelj je za zdravilo Carbamazepin Tillomed 200 mg in 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem predložil vlogo v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES. Referenčno zdravilo je zdravilo Tegretol tablete s podaljšanim sproščanjem 200 mg in 400 mg podjetja Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Predlagane indikacije vključujejo epilepsijo (generalizirani tonično-klonični napadi in parcialni napadi) pri bolnikih z novo postavljeno diagnozo epilepsije in pri bolnikih, ki niso nadzorovani ali ne prenašajo trenutnega zdravila za zdravljenje epilepsije, paroksizmalno bolečino pri trigeminalni nevralgiji in profilakso manično-depresivne psihoze pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje z litijem.

Zdravilo v postopku vrednotenja je karbamazepin s formulacijo podaljšanega sproščanja, ki je bilo razvito, da bi zmanjšalo nihanja med maksimalnimi in minimalnimi koncentracijami (bolj sploščena krivulja z zmanjšanim nihanjem in povečanim intervalom med odmerki), kar pri bolnikih zmanjša epileptične napade po prekinitvi zdravljenja.

Za dokaz biološke ekvivalence je predlagatelj predložil štiri študije biološke ekvivalence, ki so bile izvedene z najvišjo jakostjo (400 mg) zdravila karbamazepin tablete s podaljšanim sproščanjem v primerjavi z referenčnim zdravilom Tegretol 400 mg. 90-odstotni IZ za intervale sprejemljivosti so bili vnaprej opredeljeni pri 80,00–125,00 % za C_{max} in pri 90,00–111,11 % za AUC_{0-t} , pridobljeni rezultati pa so bili v skladu z vrednostmi in znotraj obsega vnaprej določenih meril.

Smernica za preučevanje biološke ekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1) kaže, da je za zdravila z ozkim terapevtskim indeksom (NTI) in za zdravila, za katera je vrednost C_{max} izjemno pomembna za spremljanje varnosti, učinkovitosti ali ravni zdravila, treba uporabiti ožji razpon sprejemljivosti med 90 % in 111,11 % za C_{max} .

Med postopkom skupine CMDh je ena od zadevnih držav članic, Združeno kraljestvo, izrazila pomisleke glede razpona za merilo sprejemljivosti pri preučevanju biološke ekvivalence za C_{max} za formulacijo karbamazepina s podaljšanim sproščanjem. Združeno kraljestvo je menilo, da je treba v skladu s smernico za preučevanje biološke ekvivalence za karbamazepin uporabiti ožji razpon sprejemljivosti med 90 in 111,11 % tako za AUC kot za C_{max} , kar je utemeljilo z dejstvom, da je karbamazepin antiepileptik z ozkim terapevtskim indeksom in kompleksnim farmakokinetičnim profilom. V tem okviru je Združeno kraljestvo menilo, da biološka ekvivalenca med testnim in referenčnim zdravilom ni bila dokazana, saj se šteje, da koncentracija C_{max} ni bila ustrezno dokazana v nobeni študiji.

Poleg tega je Združeno kraljestvo kot posledico zgornjih pomislekov upoštevalo, da je bil odmerek pri bolnikih, ki so prejeli karbamazepin, skrbno titriran na optimalen odmerek, in če je potrebna sprememba, bi jo bilo treba izvesti z biološko ekvivalentnimi zdravili. Zato so trdili, da je ožji razpon sprejemljivosti tako za C_{max} kot za AUC bistvenega pomena.

V splošnem med postopkom skupine CMDh niso mogli doseči dogovora, ali za C_{max} za formulacijo karbamazepina s podaljšanim sproščanjem uporabiti standardno (80–125 %) ali ožje (90–111,11 %) merilo sprejemljivosti za preučevanje biološke ekvivalence, zato je bila zadeva napotena na odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Predlagatelj je predložil štiri študije biološke ekvivalence in pregled literature, da bi podprl uporabo širšega razpona sprejemljivosti za C_{max} .

Pregled literature je pokazal, da farmacevtska oblika s takojšnjim sproščanjem pri karbamazepinu in drugih antiepileptikih kaže na velika nihanja med maksimalnimi in minimalnimi koncentracijami v plazmi, kar ima za posledico epileptične napade po prekinitvi zdravljenja in druge neželene dogodke. Nasprotno pa so formulacije s podaljšanim sproščanjem pri antiepileptikih, vključno s karbamazepinom, znižale najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja, kar je privedlo do zmanjšanja neželenih učinkov zaradi zmanjšanja pogostosti odmerjanja in bolj sploščene krivulje koncentracije v plazmi. Neposredne farmakokinetične primerjalne študije formulacij s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem so pokazale, da bi običajni odmerki formulacij s podaljšanim sproščanjem lahko bili biološko ekvivalentni s svojimi ekvivalenti formulacij s takojšnjim sproščanjem, vendar to ni potrjeno, večina formulacij s podaljšanim sproščanjem pa vendarle ima nižji indeks nihanj v primerjavi z različicami s takojšnjim sproščanjem. Zaradi tega pride do bolj enakomerne krivulje koncentracije v odvisnosti od časa.^{1 2 3} Predlagatelj je predložil tudi Cochranov sistematični pregled⁴, ki povzema farmakokinetično obnašanje formulacije s takojšnjim oziroma podaljšanim sproščanjem pri karbamazepinu in dokazuje, da imajo formulacije in suspenzija s takojšnjim sproščanjem 2,5-krat večjo raven nihanja med maksimalnimi in minimalnimi koncentracijami v primerjavi s formulacijami karbamazepina s podaljšanim sproščanjem.

V splošnem je bilo zadovoljivo dokazano, da bi formulacije s podaljšanim sproščanjem lahko znižale najvišje koncentracije v plazmi in zmanjšale nihanja plazemskih ravni, kar bi tudi zmanjšalo epileptične napade po prekinitvi zdravljenja.

Odbor CHMP je tudi upošteval smernico za preučevanje biološke ekvivalence, v kateri je navedeno, da „ni mogoče določiti niza meril za kategoriziranje zdravila kot zdravila z ozkim terapevtskim indeksom, to pa je treba presoditi glede na vsak posamezen primer, in sicer ali je bila glede na klinične ugotovitve učinkovina zdravila določena kot zdravilo z ozkim terapevtskim indeksom,“, in poudaril, da ni soglasne klasifikacije karbamazepina kot zdravila z ozkim terapevtskim indeksom.

Glede na značilnosti formulacije karbamazepina s podaljšanim sproščanjem, predloženih kliničnih študij, podatkov iz literature o farmakokinetičnem profilu karbamazepina in rezultat posvetovanj delovne skupine za centralno živčevje, pridobljen med postopkom skupine CMDh, je odbor CHMP zaključil, da karbamazepina ne štejejo kot zdravila z ozkim terapevtskim indeksom in kot zdravila, za katero je C_{max} izjemno pomemben, in da ta zaključek še posebej velja za formulacije karbamazepina s podaljšanim sproščanjem. Za formulacije s podaljšanim sproščanjem je pomembnejši AUC, uporaba strogega merila za C_{max} pa ni ključna.

Glede na vse razpoložljive podatke odbor CHMP meni, da je standardno merilo biološke ekvivalence 80,00–125,00 % za C_{max} ustrezno za vrednotenje biološke ekvivalence med testnim in referenčnim zdravilom. Opažene razlike glede vrednosti C_{max} med zdraviloma v priloženih študijah biološke ekvivalence so nastale zaradi vnaprej opredeljenih mejnih vrednosti za biološko ekvivalenco in ne predstavljajo možnega resnega tveganja za javno zdravje. Posledično je bila biološka ekvivalenca med zdravilom Carbamazepin Tillomed 200/400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in Tegretol tablete s podaljšanim sproščanjem 200 mg in 400 mg ustrezno dokazana. Razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Carbamazepin Tillomed 200/400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem je ocenjeno kot pozitivno, zato odbor CHMP priporoča izdajo dovoljenja za promet z zdravilom.

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.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil študije biološke ekvivalence in pregled literature, ki jih je predložil predlagatelj v odziv na zadržke glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje;
- odbor je preučil rezultat posvetovanj delovne skupine za centralno živčevje, pridobljen med postopkom skupine CMDh;
- odbor je menil, da je treba za vrednotenje biološke ekvivalence med testnim in referenčnim zdravilom uporabiti standardno merilo biološke ekvivalence 80,00–125,00 % za C_{max} ;
- odbor je menil, da je biološka ekvivalenca med zdravilom Carbamazepin Tillomed 200 mg in 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in referenčnim zdravilom (Tegretol tablete s podaljšanim sproščanjem 200 mg in 400 mg) ustrezno dokazana.

Odbor zato ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Carbamazepin Tillomed 200 mg in 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in povezana imena ugodno, zato priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, pripravljene v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.