

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Karbamazepin, en natriumkanalblockerare, är ett antiepileptikum.

Sökanden har lämnat in en ansökan enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG för Carbamazepine Tillomed 200 mg och 400 mg depottabletter. Referensläkemedlet är Tegretol depottablett 200 mg och 400 mg tabletter av Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

De föreslagna indikationerna omfattar epilepsi (generaliserade tonisk-kloniska och partiella anfall) hos nydiagnostiserade patienter med epilepsi och hos patienter som inte är under kontroll eller inte tolererar sin aktuella antiepileptiska behandling, paroxysmal smärta av trigeminusneuralgi och profylax för mano-depressiva psykoser hos patienter som inte svarar på litiumbehandling.

Den utvärderade produkten är en sammansättning med förlängd frisättning/depotsammansättning av karbamazepin som har tagits fram för att minska fluktuationen mellan topp- och dalvärden (mer utplanad kurva med minskad fluktuation och ökat doseringsintervall), vilket minskar patienternas genombrottsanfall.

För att påvisa bioekvivalensen har sökanden lämnat in fyra bioekvivalensstudier utförda vid den högsta styrkan (400 mg) av karbamazepin depottabletter mot referensläkemedlet Tegretol 400 mg. 90-procentiga KI av acceptansintervallen var förhandsdefinierade vid 80,00–125,00 procent för C_{max} och 90,00–111,11 procent för AUC_{0-t} och de erhållna resultaten överensstämmer inom intervallet för de förhandsdefinierade kriterierna.

Enligt vägledningen om undersökning av bioekvivalens ("guideline on the investigation of bioequivalence", CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) bör ett snävare acceptansintervall på 90,00–111,11 procent för C_{max} tillämpas för läkemedel med ett smalt terapeutiskt index (NTI) och för läkemedel för vilka C_{max} är av särskilt stor vikt för övervakning av säkerhet, effekt eller läkemedelsnivåer.

Under CMD(h):s förfarande uttryckte en av de berörda medlemsstaterna, Förenade kungariket, farhågor över intervallet för bioekvivalensacceptanskriterierna för C_{max} för sammansättningen med förlängd frisättning av karbamazepin. I linje med vägledningen om undersökning av bioekvivalens fann Förenade kungariket att acceptansintervallet för undersökningen av bioekvivalens för karbamazepin bör minskas till 90,00–111,11 procent för både AUC och C_{max} utifrån antagandet att karbamazepin är ett NTI-antiepileptikum med sammansatt farmakokinetisk (PK) profil. I samband med detta fann Förenade kungariket att bioekvivalens inte har påvisats mellan test- och referensläkemedlet eftersom samtliga icke-fastande studier anses ha misslyckats vad gäller C_{max} .

Till följd av dessa farhågor ansåg Förenade kungariket dessutom att patienter som fick karbamazepin är noga titrerade till en optimal dos och att en förändring som anses nödvändig ska göras bland bioekvivalenta produkter. Därför menade man att det är mycket viktigt att ha snävare acceptansgränser för både C_{max} och AUC.

Under CMD(h):s förfarande hade man skilda uppfattningar om huruvida de konventionella (80,00–125,00 procent) eller de snävare (90,00–111,11 procent) bioekvivalensacceptanskriterierna bör användas för C_{max} för sammansättningarna med förlängd frisättning av karbamazepin, varför ärendet hänsköts till CHMP.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Sökanden lämnade in fyra bioekvivalensstudier och en litteraturgranskning till stöd för användningen av de bredare acceptansintervallen för C_{max} .

Litteraturgranskningen visade att doseringsformen med omedelbar frisättning av karbamazepin och andra antiepileptika (AED) uppvisar stora fluktuationer mellan plasmakoncentrationernas topp- och

dalvärden, med genombrottsanfall och andra biverkningar som följd. Sammansättningar med förlängd frisättning av antiepileptika inräknat karbamazepin minimerade däremot topparna i de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) vid steady-state, vilket ledde till minskade läkemedelsbiverkningar genom en minskad doseringsfrekvens och utplanad plasmakoncentrationskurva. Vid direkta farmakokinetiska jämförelsestudier av sammansättningar med omedelbar frisättning och med förlängd frisättning fann man att dosnormaliserade sammansättningar med förlängd frisättning kan, men inte behöver vara bioekvivalenta med de motsvarande sammansättningarna med omedelbar frisättning. De flesta sammansättningar med förlängd frisättning har dock ett lägre fluktuationsindex jämfört med versionerna med omedelbar frisättning. Detta resulterade i jämnare koncentrationstidskurvor.^{1 2 3} Sökanden lämnade även in en Cochrane systematisk granskning⁴ som sammanfattar farmakokinetiken hos sammansättningar med omedelbar frisättning jämfört med sammansättningar med förlängd frisättning av karbamazepin. Denna visade att sammansättningar med omedelbar frisättning och suspension har 2,5 gånger större fluktuationer mellan koncentrationernas topp- och dalvärden jämfört med sammansättningen med förlängd frisättning av karbamazepin.

Totalt sett har det tillräckligt påvisats att sammansättningarna med förlängd frisättning har potentialen att minimera de maximala plasmakoncentrationernas toppar och minska plasmanivåernas fluktuationer, med minskade genombrottsanfall som följd.

CHMP beaktade även vägledningen om undersökning av bioekvivalens, som fastslår att det inte är möjligt att definiera en uppsättning kriterier för att kategorisera läkemedel som läkemedel med ett smalt terapeutiskt index (NTID) och att det måste bestämmas från fall till fall om en aktiv substans är en NTID baserat på kliniska överväganden (*"It is not possible to define a set of criteria to categorise drugs as narrow therapeutic index drugs (NTIDs) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID based on clinical considerations"*). CHMP påpekade vidare att karbamazepin inte enhälligt har klassificerats som ett NTI-läkemedel.

Utifrån kännetecknen på sammansättningen med förlängd frisättning av karbamazepin, de inlämnade kliniska studierna, litteraturdata om karbamazepins farmakokinetiska profil och resultaten av samrådet med arbetsgruppen för centrala nervsystemet vilka erhöles under CMD(h):s förfarande, fann CHMP att karbamazepin inte är ett NTI med C_{max} av särskilt stor vikt och att denna slutsats i ännu högre grad gäller för sammansättningarna med förlängd frisättning av karbamazepin. För sammansättningarna med förlängd frisättning är AUC viktigare och det är inte nödvändigt att tillämpa strikta kriterier för C_{max} .

Med tanke på alla tillgängliga data anser CHMP att standardkriterierna för bioekvivalens på 80,00–125,00 procent för C_{max} bör användas vid bedömningen av bioekvivalens mellan test- och referensprodukten. De observerade skillnaderna i C_{max} mellan produkterna i de inlämnade bioekvivalensstudierna ligger innanför de förhandsdefinierade bioekvivalensgränserna och utgör ingen potentiellt allvarlig risk för folkhälsan. Bioekvivalensen mellan Carbamazepine Tillomed 200/400 mg depottabletter och Tegretol depottabletter 200 mg och 400 mg har därför tillräckligt påvisats. Nyttariskförhållandet för Carbamazepine Tillomed 200/400 mg depottabletter anses vara positivt, varför CHMP förordar godkännande för försäljning.

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.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade bioekvivalensstudierna och litteraturgranskningen som den sökande lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén beaktade resultaten av samrådet som hölls av arbetsgruppen för centrala nervsystemet vilka erhöles under CMD(h):s förfarande.
- Kommittén ansåg att standardkriterierna för bioekvivalens på 80,00–125,00 procent för C_{max} bör tillämpas vid bedömningen av bioekvivalens mellan test- och referensprodukten.
- Kommittén ansåg att bioekvivalensen mellan Carbamazepine Tillomed 200 mg och 400 mg depottabletter och referensläkemedlet (Tegretol depottabletter 200 mg och 400 mg) har tillräckligt påvisats.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Carbamazepine Tillomed 200 mg och 400 mg depottabletter och associerade namn är gynnsamt och förordar därför godkännande för försäljning av de läkemedel som anges i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i enlighet med den slutgiltiga version som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.