

**Liite II**  
**Tieteelliset johtopäätökset**

## Tieteelliset johtopäätökset

Karbamatsepiini on natriumkanavan salpaaja, joka on kouristuksia estävä lääke.

Hakija on hakenut myyntilupaa 200 mg:n ja 400 mg:n vahvuisille Carbamazepin Tillomed -depottableteille direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti. Viitevalmiste on Novartis Pharmaceuticals UK Limited -yrityksen 200 mg:n ja 400 mg:n vahvuiset Tegretol-depottabletit.

Ehdotettuja käyttöaiheita ovat epilepsia (yleistyneet toonis klooniset ja paikallisalkuiset kohtaukset) potilailla, joilla on äskettäin todettu epilepsia sekä niillä potilailla, joiden sairaus ei ole hallinnassa tai jotka eivät siedä käyttämäänsä kouristuksia estävää hoitoa; kolmoishermostoräjähtykseen liittyvän kohtauksittaisen kivun hoito; ja maanis-depressiivisten psykoosien ennalta ehkäisy potilailla, jotka eivät saa hoitovastetta litiumhoidosta.

Arvioinnin kohteena oleva tuote on hitaasti/viivästytyksellisesti lääkeainetta vapauttava (ER) karbamatsepiinivalmiste, joka kehitettiin vähentämään lääkeaineen plasmapitoisuuden vaihtelua (tasaisempi käyrä vähentyneen vaihtelun ja pidemmän annosteluvälin ansiosta), mikä vähentää potilaiden läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*).

Biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi hakija on toimittanut neljä tutkimusta biologisesta samanarvoisuudesta, jotka on toteutettu suurimmalla (400 mg:n) karbamatsepiinidepottablettien vahvuudella verrattuna viitevalmisteeseen Tegretol 400 mg. Hyväksymisrajojen 90 prosentin luottamusväli huippupitoisuudelle ( $C_{max}$ ) määriteltiin ennalta 80,00–125,00 prosenttiin ja käyrän alle jäävälle alalle eli imeytyvän lääkeaineen kokonaismäärälle ( $AUC_{0-t}$ ) 90,00–111,11 prosenttiin. Tutkimustulokset olivat ennalta määriteltyjen kriteerien mukaisella vaihteluvälillä.

Biologisen samanarvoisuuden tutkimusta koskevan ohjeen (Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) mukaan olisi huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) osalta käytettävä tiukempia 90,00–111,11 prosentin hyväksymisen vaihteluvälejä lääkkeille, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (NTI), sekä lääkkeille, joiden  $C_{max}$ -arvo on erityisen merkittävä turvallisuuden, tehon tai lääkeainepitoisuuden seurannan kannalta.

CMDh-menettelyn aikana yksi osallinen jäsenvaltio, Yhdistynyt kuningaskunta, ilmaisi huolensa lääkeainetta hitaasti vapauttavan (ER) karbamatsepiinivalmisteen biologisen samanarvoisuuden hyväksymiskriteerien  $C_{max}$ -arvon vaihteluvälin rajoista. Yhdistynyt kuningaskunta katsoi, että biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen ohjeiden mukaisesti karbamatsepiinin biologisen samanarvoisuuden tutkimuksessa hyväksymisen vaihteluväliä olisi tiukennettava 90–111,11 prosenttiin sekä AUC- että  $C_{max}$ -arvon osalta, koska karbamatsepiini on epilepsialääke, jonka terapeuttinen indeksi on kapea (NTI) ja jonka farmakokineettinen (PK) profiili on monitahoinen. Yhdistynyt kuningaskunta oli tässä yhteydessä sitä mieltä, että biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu testi- ja viitevalmisteen välillä, koska kaikki ruuan kanssa ottamiseen liittyvät tutkimukset on katsottava epäonnistuneiksi  $C_{max}$ -arvon osalta.

Lisäksi edellä esitettyjen huolenaiheiden seurauksena Yhdistynyt kuningaskunta katsoi, että karbamatsepiinia saaville potilaille titrataan huolellisesti optimaalinen annos ja jos lääkevalmistetta on tarpeen vaihtaa, se pitäisi tehdä biologisesti samanarvoisten tuotteiden kesken. Siksi se esitti väitteen, että on tärkeää käyttää tiukempia hyväksymisrajoja sekä  $C_{max}$ - että AUC-arvon osalta.

Kaiken kaikkiaan CMDh-menettelyn aikana ei saavutettu yksimielisyyttä sen suhteen, olisiko karbamatsepiinin ER-valmisteiden  $C_{max}$ -arvon osalta käytettävä tavanomaista 80–125 prosentin biologisen samanarvoisuuden hyväksymiskriteeriä vai tiukempaa 90–111,11 prosentin kriteeriä, ja siksi asia ohjattiin lääkevalmistekomitealle.

## Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

$C_{\max}$ -arvon laajempien hyväksymisrajojen tueksi hakija toimitti neljä biologisen samanarvoisuuden tutkimusta ja kirjallisuuskatsauksen.

Kirjallisuuskatsaus osoitti, että karbamatsepiinin välittömästi lääkeainetta vapauttavat (IR) annostelum muodot ja muut antiepileptiset lääkkeet (AED:t) aiheuttavat suuria plasmapitoisuuden vaihteluja, mikä aiheuttaa läpilyöntikohtauksia ja muita haittavaikutuksia. Sen sijaan AED-lääkkeiden ER-valmisteet, mukaan lukien karbamatsepiini, minimoivat vakaan tilan huippupitoisuuksien ( $C_{\max}$ ) piikkejä, mikä vähensi lääkkeiden haittavaikutuksia, koska antoväli pitenee ja plasmapitoisuuden käyrä madaltui. IR- ja ER-valmisteiden suorissa farmakokineettisissä vertailututkimuksissa on havaittu, että annoksen suhteen normalisoidut ER-valmisteet voivat olla tai voivat olla olematta biologisesti samanarvoisia kuin IR-vastineensa, mutta useimmilla ER-valmisteilla on matalampi vaihteluindeksi kuin IR-versioilla. Sen seurauksena pitoisuus-aikakuvaajat olivat tasaisempia.<sup>123</sup> Hakija toimitti myös systemaattisen Cochrane-katsauksen<sup>4</sup>, jonka yhteenveto karbamatsepiinin IR- ja ER-valmisteiden farmakokineettisestä käyttäytymisestä osoittaa, että IR-valmisteet ja -seokset aiheuttavat 2,5 kertaa suurempaa plasmapitoisuuden vaihtelua kuin karbamatsepiinin ER-valmisteet.

Yleisesti ottaen on osoitettu riittävästi, että ER-muodoilla on mahdollista minimoida piikkejä plasmapitoisuuden huippuarvossa ja vähentää plasmapitoisuuden vaihtelua, minkä seurauksena läpilyöntikohtaukset vähenevät.

Lääkevalmistekomitea otti myös huomioon biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen ohjeen, jonka mukaan ei ole mahdollista määritellä yleisiä kriteerejä luokitella lääkkeitä terapeuttiselta indeksiltään kapeiksi lääkkeiksi (NTI-lääke) ja jonka mukaan on määriteltävä tapauskohtaisesti kliinisten näkökohtien perusteella, onko valmisteen vaikuttava aine NTI-lääke. Lisäksi lääkevalmistekomitea huomautti, ettei karbamatsepiinia ole yksimielisesti luokiteltu NTI-lääkkeeksi.

Karbamatsepiinin ER-valmisteen ominaisuuksien, toimitettujen kliinisten tutkimusten, karbamatsepiinin farmakokineettistä profiilia käsittelevän kirjallisuuskatsauksen ja CMDh-menettelyn aikana saatujen keskushermostotyöryhmän kuulemisen tulosten perusteella lääkevalmistekomitea tuli siihen johtopäätökseen, että karbamatsepiinia ei pidetä NTI-lääkkeenä, jonka  $C_{\max}$ -arvo on erityisen tärkeä, ja tämä johtopäätös pätee sitäkin enemmän karbamatsepiinin ER-valmisteisiin. ER-valmisteiden osalta AUC-arvo on tärkeämpi, eikä tiukempia kriteerejä ole olennaista käyttää  $C_{\max}$ -arvolle.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että  $C_{\max}$ -arvon tavanomainen biologisen samanarvoisuuden kriteeri 80,00–125,00 prosenttia sopii testi- ja viitevalmisteen biologisen samanarvoisuuden arviointiin. Toimitetuissa biologisen samanarvoisuuden tutkimuksissa havaitut erot tuotteiden  $C_{\max}$ -arvoissa ovat ennalta määriteltujen biologisen samanarvoisuuden rajojen sisällä eivätkä aiheuta mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä. Siksi 200 mg:n ja 400 mg:n vahvuisten Carbamazepin Tillomed -depottablettien on osoitettu riittävällä tavalla olevan biologisesti samanarvoiset 200 mg:n ja 400 mg:n vahvuisten Tegretol-depottablettien kanssa. 200 mg:n ja 400 mg:n vahvuisten Carbamazepin Tillomed -depottablettien hyöty-haittasapaino katsotaan suotuisaksi, ja siksi lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä.

1 "Double-blind crossover comparison of Tegretol-XR and Tegretol in patients with epilepsy", *Neurology*, 1995, 45, s. 1703–1707.

2 Garnett, W. R., ym., "Pharmacokinetic Evaluation of Twice-Daily Extended-Release Carbamazepine (CBZ) and Four-Times-Daily Immediate-Release CBZ in Patients with Epilepsy", *Epilepsia*, 1998, 39(3), s. 274–279.

3 Canger, R., ym., "Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study", *Acta Neurol Scand*, 1990, 82, s. 9–13.

4 Leppik, I. E., Hovington, C. A., "Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations", *Epilepsia*, 2013, 54(1), s. 28–35.

## **Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea tarkasteli sille direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 alakohdan mukaisesti siirrettyä asiaa.
- Komitea otti huomioon kaikki hakijan toimittamat biologisen samanarvoisuuden tutkimukset ja kirjallisuuskatsauksen, jotka liittyivät esitettyihin mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeviin vastalauseisiin.
- Komitea otti huomioon CMDh-menettelyn aikana saatujen keskushermostotyöryhmän kuulemisen tulokset.
- Komitea oli sitä mieltä, että  $C_{max}$ -arvon tavanomaista biologisen samanarvoisuuden 80,00–125,00 prosentin kriteeriä pitäisi käyttää testi- ja viitevalmisteen biologisen samanarvoisuuden arviointiin.
- Komitea katsoi, että 200 mg:n ja 400 mg:n vahvuisten Carbamazepin Tillomed -depottablettien on osoitettu riittävästi olevan biologisesti samanarvoiset viitevalmisteen (Tegretol Prolonged Release Tablets 200 mg ja 400 mg) kanssa.

Näin ollen komitea katsoo, että valmisteen Carbamazepin Tillomed 200 mg ja 400 mg -depottablettien ja muiden kauppanimien hyöty-haittasuhde on suotuisa, ja siksi suosittelee myyntiluvan myöntämistä lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille. Valmistetiedot säilyvät koordinoitiryhmämenettelyssä laaditun lopullisen version mukaisina, kuten lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III on mainittu.