

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Nātrija kanālu blokators karbamazepīns ir pretkrampju zāles.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza reģistrācijas apliecības pieteikumu *Carbamazepin Tillomed* 200 mg un 400 mg ilgstošas darbības tabletēm saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktu. Atsauces zāles ir *Tegretol* 200 mg un 400 mg ilgstošas darbības tabletes, ko ražo uzņēmums *Novartis Pharmaceuticals UK Limited*.

Ierosinātās indikācijas ietver epilepsiju (ģeneralizētus toniskus-kloniskus un parciālus krampjus) pacientiem, kuriem pirmoreiz diagnosticēta epilepsija, un pacientiem, kuru stāvoklis ar pašreizējo antikonvulsantu terapiju netiek kontrolēts vai kuri to nepanes, kā arī trijzaru nerva neiralģijas paroksizmālo sāpju ārstēšanu un maniakāli depresīvās psihozes profilaksi pacientiem, kuri nereaģē uz litija terapiju.

Vērtējamās zāles ir paildzinātas/ilgstošas darbības karbamazepīna preparāts, un tās izstrādātas ar mērķi mazināt svārstības no maksimālās līdz minimālajai zāļu koncentrācijai (panākt lēzenāku līkni ar mazākām svārstībām un lielāku intervālu starp devām), tādējādi mazinot krampju atjaunošanos pacientiem.

Lai pierādītu bioekvivalenci, pieteikuma iesniedzējs iesniedza četrus bioekvivalences pētījumus, kas veikti ar lielākā stipruma (400 mg) karbamazepīna ilgstošas darbības tabletēm, tās salīdzinot ar atsaucēs zālēm *Tegretol* 400 mg. Iepriekš definētā pieņemšanas intervālu 90 % TI vērtība bija 80,00–125,00 % attiecībā uz C_{max} un 90,00–111,11 % attiecībā uz AUC_{0-t} , un iegūtie rezultāti ir atbilstoši un ietilpst iepriekš noteikto kritēriju diapazonā.

Pamatnostādnēs par bioekvivalences izmeklēšanu (CPMP/EWP/QWP/1401/98, 1. pārstr. izd.) noteikts, ka zālēm ar šauru terapeitisko indeksu (*NTI*) un zālēm, kuru C_{max} ir īpaši nozīmīga drošuma, efektivitātes vai zāļu līmeņa uzraudzībai, C_{max} ir jāpiemēro stingrāki pieņemšanas diapazoni 90,00–111,11 %.

CMDh procedūras laikā Apvienotā Karaliste kā viena no iesaistītajām dalībvalstīm puda bažas par karbamazepīna ilgstošas darbības preparāta C_{max} bioekvivalences pieņemšanas kritēriju diapazonu. Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka saskaņā ar pamatnostādnēm par bioekvivalences izmeklēšanu pieņemšanas diapazons karbamazepīna bioekvivalences izmeklēšanai jāsašaurina līdz 90–111,11 % gan attiecībā uz AUC , gan C_{max} , jo karbamazepīns ir pretepilepsijas līdzeklis ar *NTI* un ar kompleksu farmakokinētisko (FK) profilu. Tāpēc Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka vērtējamo zāļu un atsaucēs zāļu savstarpējā bioekvivalence nav pierādīta, jo visi iesniegtie pētījumi pēc ēšanas tiek uzskatīti par nesekmīgiem attiecībā uz C_{max} .

Turklāt minēto bažu dēļ Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka pacientiem, kuri saņem karbamazepīnu, deva ir rūpīgi jātitrē līdz optimālajai devai, un, ja ir vajadzīgas kādas izmaiņas, tās jāveic starp bioekvivalentām zālēm. Tādēļ tika argumentēts, ka ir būtiski noteikt stingrākas pieņemšanas robežvērtības gan attiecībā uz C_{max} , gan AUC .

CMDh procedūrā kopumā nevarēja vienoties par to, vai attiecībā uz ilgstošas darbības karbamazepīna preparātu C_{max} vajadzētu izmantot konvencionālos kritērijus (80–125 %) vai stingrākus (90–111,11 %) bioekvivalences pieņemšanas kritērijus, tāpēc šis jautājums tika nodots *CHMP*.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Lai pamatotu plašāku pieņemšanas diapazonu izmantošanu attiecībā uz C_{max} , pieteikuma iesniedzējs iesniedza četrus bioekvivalences pētījumus un zinātnisko publikāciju pārskatu.

Zinātnisko publikāciju pārskats apliecināja, ka karbamazepīna un citu pretepilepsijas līdzekļu (PEL) tūlītējas darbības formām ir lielas svārstības starp maksimālo un minimālo zāļu koncentrāciju plazmā, kas izraisa krampju atjaunošanos un citas nevēlamas blakusparādības. Savukārt PEL ilgstošas darbības preparātiem, tostarp karbamazepīnam, ir samazināti pīķi maksimālajā koncentrācijā plazmā (C_{max}) miera stāvoklī un līdz ar to ir mazāk zāļu izraisītu nevēlamo blakusparādību, jo zāles lieto retāk un līkne, kas raksturo koncentrāciju plazmā, ir lēzenāka. Tiešos farmakokinētiskās salīdzinājuma pētījumos, kuros salīdzināti tūlītējas darbības un ilgstošas darbības preparāti, tika konstatēts, ka normalizētas devas ilgstošas darbības preparāti var būt un var nebūt bioekvivalenti attiecīgajiem tūlītējas darbības preparātiem, bet vairumam ilgstošas darbības preparātu ir zemāks svārstību indekss, salīdzinot ar tūlītējas darbības versijām. Tas nodrošināja vienmērīgākus koncentrācijas-laika grafikus.^{1 2 3} Pieteikuma iesniedzējs arī iesniedza *Cochrane* datubāzes sistematisko pārskatu⁴, kurā apkopots karbamazepīna tūlītējas darbības un ilgstošas darbības preparātu farmakokinētiskais salīdzinājums, kas liecina, ka tūlītējas darbības preparātiem un suspensijai ir 2,5 reīzu lielākas svārstības starp maksimālo un minimālo koncentrāciju nekā karbamazepīna ilgstošas darbības preparātiem.

Kopumā ir pietiekami pierādīts, ka ilgstošas darbības preparātiem piemīt potenciāls mazināt pīķus maksimālajā koncentrācijā plazmā, kā arī samazināt zāļu līmeņa svārstības plazmā, kas attiecīgi mazinās krampju atjaunošanos.

CHMP ņēma vērā arī pamatnostādnes par bioekvivalences izmeklēšanu, kurās norādīts: "*Nav iespējams noteikt kritēriju kopumu, lai klasificētu zāles kā zāles ar šauru terapeitisko indeksu (NTID), un lēmums par to jāpieņem katrā gadījumā individuāli, ja, balstoties uz klīniskajiem apsvērumiem, aktīvā viela ir NTID*", un norādīja, ka karbamazepīns nav vienprātīgi klasificēts kā zāles ar *NTI*.

Pamatojoties uz karbamazepīna ilgstošas darbības preparātu īpašībām, iesniegtajiem klīniskajiem pētījumiem, zinātnisko publikāciju datiem par karbamazepīna farmakokinētisko profilu, kā arī iznākumu *CMDh* procedūras laikā notikušajām konsultācijām ar darba grupu centrālās nervu sistēmas jautājumos, *CHMP* secināja, ka karbamazepīns nav uzskatāms par *NTID*, jo tam ir ļoti svarīga C_{max} , un šis secinājums īpaši attiecas uz ilgstošas darbības karbamazepīna preparātiem. Ilgstošas darbības preparātiem AUC ir svarīgāks, un stingrāku C_{max} kritēriju piemērošana nav būtiska.

Ņemot vērā visus pieejamos datus, *CHMP* uzskata, ka standarta bioekvivalences kritēriju 80,00–125,00 % piemērošana C_{max} ir piemērota, lai novērtētu vērtējamo zāļu un atsauces zāļu bioekvivalenci. Novērotās zāļu C_{max} atšķirības iesniegtajos bioekvivalences pētījumos ietilpst iepriekš noteiktajās bioekvivalences robežās un nerada potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai. Līdz ar to *Carbamazepin Tillomed* 200/400 mg ilgstošas darbības tablešu un *Tegretol* 200 mg un 400 mg ilgstošas darbības tablešu bioekvivalence ir pietiekami pierādīta. *Carbamazepin Tillomed* 200/400 mg ilgstošas darbības tablešu ieguvuma un riska attiecība tiek uzskatīta par pozitīvu, tāpēc *CHMP* iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību.

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

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu;
- komiteja izskatīja pieteikuma iesniedzēja iesniegtos bioekvivalences pētījumus un zinātnisko publikāciju pārskatu saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietniem draudiem sabiedrības veselībai;
- komiteja ņēma vērā iznākumu *CMDh* procedūras laikā notikušajām konsultācijām ar darba grupu centrālās nervu sistēmas jautājumos;
- komiteja uzskatīja, ka vērtējamo zāļu un atsauces zāļu bioekvivalences izvērtēšanai jāpiemēro standarta bioekvivalences kritēriji 80,00–125,00 % attiecībā uz C_{max} ;
- komiteja uzskatīja, ka *Carbamazepin Tillomed* 200 mg un 400 mg ilgstošās darbības tablešu un atsauces zāļu (*Tegretol* 200 mg un 400 mg ilgstošās darbības tablešu) bioekvivalence ir pietiekami pierādīta.

Tāpēc komiteja uzskata *Carbamazepin Tillomed* 200 mg un 400 mg ilgstošās darbības tablešu un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvuma un riska attiecību par pozitīvu un iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību(-as) CHMP atzinuma I pielikumā minētajām zālēm. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūrā, kas minēta CHMP atzinuma III pielikumā.