

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

La carbamazepina, un bloqueante de los canales de sodio, es un fármaco anticonvulsivo.

El solicitante ha presentado una solicitud conforme al artículo 10, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE para Carbamazepin Tillomed 200 mg y 400 mg comprimidos de liberación prolongada. El medicamento de referencia es Tegretol 200 mg y 400 mg comprimidos de liberación prolongada de Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Las indicaciones propuestas incluyen epilepsia (crisis epilépticas parciales y tonicoclónicas generalizadas) en pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia, así como en pacientes no controlados o que no toleran su tratamiento anticonvulsivo actual, dolor paroxístico de neuralgia trigeminal y profilaxis de psicosis maniaco-depresivas en pacientes que no responden al tratamiento con litio.

El producto en evaluación es una fórmula de liberación prolongada (LP) de carbamazepina que se desarrolló con el objetivo de reducir la fluctuación de pico a valle (curva más aplanada con una menor fluctuación y un mayor intervalo entre dosis), de forma que se reducen las crisis episódicas en los pacientes.

Con el fin de demostrar la bioequivalencia, el solicitante ha presentado cuatro estudios de bioequivalencia realizados con la máxima concentración (400 mg) de los comprimidos de liberación prolongada de carbamazepina respecto al producto de referencia Tegretol 400 mg. Los IC del 90 % de los intervalos de aceptación se predefinieron en 80,00-125,00 % para la  $C_{máx}$  y 90,00-111,11 % para el  $ABC_{0-t}$  y los resultados obtenidos se encuentran dentro del intervalo de los criterios preespecificados.

Las orientaciones sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) sugieren que para los fármacos con un índice terapéutico estrecho (NTI) y para los fármacos para los que la  $C_{máx}$  es de especial importancia para la vigilancia de la seguridad, la eficacia o la concentración del fármaco, deben aplicarse intervalos de aceptación más estrictos, de 90,00-111,11 %, para la  $C_{máx}$ .

Durante el procedimiento del CMDh, uno de los Estados miembros afectados, el Reino Unido, planteó dudas en relación con el intervalo para los criterios de aceptación de bioequivalencia para la  $C_{máx}$  de la formulación de liberación prolongada (LP) de carbamazepina. El Reino Unido consideró que, en consonancia con las orientaciones sobre la investigación de la bioequivalencia, el intervalo de aceptación para la investigación de la bioequivalencia para la carbamazepina debe ajustarse a 90-111,11 % para el ABC y la  $C_{máx}$ , partiendo del principio de que la carbamazepina es un fármaco antiepiléptico NTI con un perfil farmacocinético (FC) complejo. En este contexto, el Reino Unido juzgó que no se ha demostrado una bioequivalencia entre el medicamento de prueba y el de referencia, ya que se considera que todos los estudios presentados han fracasado para la  $C_{máx}$ .

Asimismo, como consecuencia de las dudas expuestas más arriba, el Reino Unido consideró que en los pacientes que reciben carbamazepina se realiza un ajuste minucioso de la dosis hasta lograr la dosis óptima y, si se requiere cualquier cambio, este debe realizarse entre productos bioequivalentes. Por ello, se argumentó que es esencial establecer unos límites de aceptación más estrictos tanto para la  $C_{máx}$  como para el ABC.

En general, durante el procedimiento del CMDh no se logró alcanzar un acuerdo sobre si deben utilizarse los criterios de aceptación de bioequivalencia convencionales (80-125 %) o los más estrictos (90-111,11 %) para la  $C_{máx}$  de las formulaciones de LP de carbamazepina, por ello, esta cuestión se remitió al CHMP.

## Resumen general de la evaluación científica del CHMP

El solicitante presentó cuatro estudios de bioequivalencia y una revisión bibliográfica en favor del uso de los intervalos de aceptación más amplios para la  $C_{m\acute{a}x}$ .

La revisión bibliográfica demostró que las formas farmacéuticas de liberación inmediata (LI) de carbamazepina y de otros fármacos antiepilépticos (FAE) presentan grandes fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de pico a valle, que producen crisis episódicas y otros acontecimientos adversos. En cambio, las formulaciones de LP de los FAE, como la carbamazepina, minimizaron los picos en las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en estado estable y produjeron menos reacciones adversas al fármaco debido a la reducción de la frecuencia de administración y a la curva de concentración plasmática aplanada. En estudios de comparación farmacocinética directa de las formulaciones de LI y LP se observó que las formulaciones de LP normalizadas en función de la dosis pueden o no ser bioequivalentes a las formulaciones de LI, mientras que la mayoría de formulaciones de LP presentan un menor índice de fluctuaciones en comparación con las versiones de LI. Esto produjo curvas más planas de concentración a lo largo del tiempo.<sup>1 2 3</sup> El solicitante presentó también una revisión sistemática de Cochrane<sup>4</sup> que resume el comportamiento farmacocinético de la formulación de LI frente a la de LP de carbamazepina, que muestra que las formulaciones de LI y la suspensión presentan una fluctuación 2,5 veces más elevada en las concentraciones de pico a valle, en contraste con la formulación de LP de carbamazepina.

En general, ha quedado suficientemente demostrado que las formulaciones de LP pueden minimizar los picos de las concentraciones plasmáticas máximas y reducir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos, lo cual reduce las crisis episódicas.

El CHMP también tuvo en consideración las orientaciones sobre la investigación de la bioequivalencia, que establecen que «*No es posible definir un conjunto de criterios para categorizar los fármacos como fármacos de índice terapéutico estrecho (NTID) y debe decidirse caso por caso si una sustancia activa es un NTID de acuerdo con las consideraciones clínicas*» y señaló que la carbamazepina no se clasifica de forma unánime como fármaco NTI.

Basándose en las características de la formulación de LP de carbamazepina, los estudios clínicos presentados, los datos bibliográficos sobre el perfil farmacocinético de la carbamazepina y el resultado de la consulta del grupo de trabajo sobre el sistema nervioso central obtenido durante el procedimiento del CMDh, el CHMP concluyó que la carbamazepina no se considera un NTI con  $C_{m\acute{a}x}$  de gran importancia y que esta conclusión todavía es más aplicable a las formulaciones de LP de carbamazepina. Para las formulaciones de LP, el ABC es más importante y la aplicación de criterios estrictos para la  $C_{m\acute{a}x}$  no es esencial.

En vista de todos los datos disponibles, el CHMP considera que los criterios de bioequivalencia estándar de 80,00-125,00 % para la  $C_{m\acute{a}x}$  son adecuados para la evaluación de la bioequivalencia entre el medicamento de prueba y el de referencia. Las diferencias observadas en la  $C_{m\acute{a}x}$  entre los productos en los estudios de bioequivalencia presentados se encuentran dentro de los límites de bioequivalencia predefinidos y no representan un riesgo potencial grave para la salud pública. Por ello, la bioequivalencia entre Carbamazepin Tillomed 200/400 mg comprimidos de acción prolongada y Tegretol 200 mg y 400 mg comprimidos de acción prolongada se ha demostrado suficientemente. La relación beneficio-riesgo de Carbamazepin Tillomed 200/400 mg comprimidos de liberación prolongada

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.

se considera positiva, por lo que el CHMP recomienda que se conceda la autorización de comercialización.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité juzgó los estudios de bioequivalencia y la revisión bibliográfica presentados por el solicitante en relación con las objeciones planteadas como un riesgo potencial grave para la salud pública.
- El Comité tuvo en consideración el resultado de la consulta del grupo de trabajo sobre el sistema nervioso central obtenido durante el procedimiento de CMDh.
- El Comité estimó que debían aplicarse los criterios de bioequivalencia estándar de 80,00-125,00 % para la  $C_{\text{máx}}$  para la evaluación de la bioequivalencia entre el medicamento de prueba y el de referencia.
- El Comité observó que la bioequivalencia entre Carbamazepin Tillomed 200 mg y 400 mg comprimidos de acción prolongada y el producto de referencia (Tegretol 200 mg y 400 mg comprimidos de acción prolongada) se ha demostrado suficientemente.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de Carbamazepin Tillomed 200 mg y 400 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.