

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Carbamazepina, un bloccante dei canali del sodio, è un farmaco anticonvulsivante.

Il richiedente ha presentato una domanda ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE per Carbamazepina Tillomed 200 mg e 400 mg compresse a rilascio prolungato. Il medicinale di riferimento è Tegretol compresse a rilascio 200 mg e 400 mg prolungato di Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Le indicazioni proposte includono epilessia (crisi convulsive parziali e tonico-cloniche generalizzate) in pazienti affetti da epilessia di nuova diagnosi e nei pazienti che non sono tenuti sotto controllo o che non sono in grado di tollerare la loro attuale terapia anticonvulsivante, dolore parossistico della nevralgia del trigemino e profilassi delle psicosi maniaco-depressive in pazienti che non rispondono alla terapia con litio.

Il prodotto in corso di valutazione è una formulazione a rilascio prolungato (RP) di carbamazepina, sviluppato allo scopo di ridurre la fluttuazione dal valore massimo al valore minimo (curva più appiattita con fluttuazione ridotta e intervallo maggiore tra le somministrazioni), riducendo in tal modo la comparsa improvvisa di crisi epilettiche nei pazienti.

Al fine di dimostrare la bioequivalenza, il richiedente ha presentato quattro studi di bioequivalenza sulle compresse a rilascio prolungato di carbamazepina alla concentrazione più elevata (400 mg) rispetto al prodotto di riferimento Tegretol 400 mg. Gli IC al 90 % degli intervalli di accettabilità erano predefiniti a 80,00-125,00 % per la C_{max} e a 90,00-111,11 % per l' AUC_{0-t} e i risultati ottenuti si sono rivelati conformi all'intervallo dei criteri predefiniti.

Le linee guida sull'analisi della bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) suggeriscono, in riferimento alla C_{max} , che è necessario applicare intervalli di accettabilità più severi pari a 90,00-111,11 % per i farmaci con indice terapeutico ristretto e per quelli per cui la C_{max} è di particolare importanza in termini di sicurezza, efficacia o monitoraggio dei livelli del farmaco.

Durante la procedura CMDh, uno degli Stati membri interessati, il Regno Unito, ha espresso preoccupazioni in merito all'intervallo dei criteri di accettabilità della bioequivalenza per la C_{max} della formulazione a rilascio prolungato (RP) di carbamazepina. Il Regno Unito ha ritenuto che, in accordo con le linee guida sull'analisi della bioequivalenza, l'intervallo di accettabilità per l'analisi della bioequivalenza di carbamazepina debba essere ristretto a 90-111,11 % sia per l' AUC che per la C_{max} , sulla base del fatto che si tratta di un farmaco antiepilettico con indice terapeutico ristretto e con un profilo farmacocinetico (PK) complesso. In questo quadro, il Regno Unito era del parere che non fosse stata dimostrata la bioequivalenza tra il medicinale in esame e quello di riferimento, in quanto i dati relativi alla C_{max} sono considerati non superati per tutti gli studi effettuati a stomaco pieno.

Inoltre, come conseguenza delle preoccupazioni di cui sopra, il Regno Unito ha ritenuto che i pazienti cui è somministrata carbamazepina debbano essere attentamente titolati fino a una dose ottimale e, qualora fosse necessaria una modifica del trattamento, è opportuno scegliere tra i prodotti bioequivalenti. Pertanto, è stato sostenuto che è essenziale avere limiti di accettabilità più severi sia per la C_{max} che per l' AUC .

Nel complesso, durante la procedura CMDh non è stato possibile raggiungere un accordo in merito all'utilizzo dei criteri di accettabilità della bioequivalenza convenzionali (80-125 %) o più restrittivi (90-111,11 %) in riferimento alla C_{max} delle formulazioni RP di carbamazepina, per cui la questione è stata sottoposta al CHMP.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Il richiedente ha presentato quattro studi di bioequivalenza e una rassegna della letteratura a sostegno dell'utilizzo di intervalli di accettabilità più ampi per la C_{max} .

La rassegna della letteratura ha dimostrato che la forma di dosaggio a rilascio immediato (RI) di carbamazepina e di altri farmaci antiepilettici manifesta ampie fluttuazioni nelle concentrazioni plasmatiche dal valore massimo a quello minimo che si traducono nella comparsa improvvisa di crisi epilettiche e in altri eventi avversi. Al contrario, le formulazioni RP di FAE, tra cui carbamazepina, hanno ridotto al minimo i picchi delle concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) allo stato stazionario e hanno determinato una diminuzione delle reazioni avverse grazie alla riduzione nella frequenza di somministrazione e all'appiattimento della curva di concentrazione plasmatica. Studi farmacocinetici comparativi diretti delle formulazioni RI e RP hanno rilevato che le formulazioni RP a dosi normalizzate possono essere o meno bioequivalenti alle loro controparti RI, ma la maggior parte delle formulazioni RP presenta un indice di fluttuazione più basso rispetto alle versioni RI, con conseguenti grafici concentrazione/tempo più uniformi.^{1 2 3} Il richiedente ha presentato anche una revisione sistematica Cochrane⁴ che riassume il comportamento farmacocinetico della formulazione di carbamazepina RI rispetto a quella RP, dimostrando che le formulazioni e le sospensioni RI presentano una fluttuazione 2,5 volte superiore nelle concentrazioni di valore massimo a quello minimo rispetto alla formulazione RP.

Nel complesso, è stato sufficientemente dimostrato che le formulazioni RP possiedono il potenziale di ridurre al minimo i picchi delle concentrazioni plasmatiche massime e di diminuire le fluttuazioni dei livelli plasmatici determinando una riduzione della comparsa improvvisa di crisi epilettiche.

Il CHMP ha inoltre preso in considerazione le linee guida sull'analisi della bioequivalenza secondo cui *"non è possibile definire una serie di criteri per classificare i farmaci come farmaci con indice terapeutico ristretto e deve essere deciso caso per caso se un principio attivo è un farmaco con indice terapeutico ristretto sulla base di valutazioni cliniche"* e ha sottolineato che non esiste una classificazione unanime di carbamazepina come farmaco a indice terapeutico ristretto.

Sulla base delle caratteristiche della formulazione di carbamazepina RP, degli studi clinici presentati, dei dati tratti dalla letteratura sul profilo farmacocinetico di carbamazepina e dell'esito della consultazione del gruppo di lavoro sul sistema nervoso centrale ottenuta durante la procedura CMDh, il CHMP ha concluso che carbamazepina non è da considerarsi un farmaco con indice terapeutico ristretto con una C_{max} di fondamentale importanza e che questa conclusione si applica ancora di più alle formulazioni di carbamazepina RP. Per le formulazioni RP, è più importante l'AUC, pertanto non è essenziale un'applicazione di criteri rigorosi per la C_{max} .

Alla luce di tutti i dati disponibili, il CHMP ritiene che per la valutazione della bioequivalenza tra il prodotto in esame e quello di riferimento i criteri standard di bioequivalenza di 80,00-125,00 % per la C_{max} siano appropriati. Le differenze osservate nella C_{max} tra i prodotti esaminati negli studi di bioequivalenza presentati rientrano nei limiti predefiniti e non rappresentano un potenziale rischio grave per la salute pubblica. Di conseguenza, la bioequivalenza tra Carbamazepina Tillomed 200/400 mg compresse a rilascio prolungato e Tegretol 200 mg e 400 mg compresse a rilascio prolungato è stata sufficientemente dimostrata. Il rapporto rischi/benefici di Carbamazepina Tillomed

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

200/400 mg compresse a rilascio prolungato è considerato positivo e pertanto il CHMP raccomanda il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato gli studi di bioequivalenza e la rassegna della letteratura presentati dal richiedente in relazione alle perplessità espresse circa il potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il comitato ha esaminato l'esito della consultazione del gruppo di lavoro sul sistema nervoso centrale ottenuta durante la procedura CMDh;
- il comitato ha ritenuto che per la valutazione della bioequivalenza tra il prodotto in esame e quello di riferimento debbano essere applicati i criteri standard di bioequivalenza di 80,00-125,00 % per la C_{max} ;
- il comitato ha ritenuto che la bioequivalenza tra Carbamazepina Tillomed 200 mg e 400 mg compresse a rilascio prolungato e il prodotto di riferimento (Tegretol 200 mg e 400 mg compresse a rilascio prolungato) sia stata sufficientemente dimostrata.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Carbamazepina Tillomed 200 mg e 400 mg compresse a rilascio prolungato e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'Allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione finale ottenuta durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'Allegato III del parere del CHMP.