

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Carbamazepine, imblukkatur tal-kanal tas-sodju, huwa medicina antikonvulsiva.

L-applikant issottometta applikazzjoni skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE għal Carbamazepin Tillomed 200 mg u 400 mg pilloli b'rilaxx prolongat. Il-prodott medicinali ta' referenza huwa Tegretol Pilloli b'Rilaxx Prolongat 200 mg u 400 mg ta' Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

L-indikazzjonijiet proposti jinkludu l-epilessija (attakki toniċi kloniċi ġeneralizzati u parzjali) f'pazjenti li jkun għadhom kif ġew dijanjostikati bl-epilessija u f'dawk il-pazjenti, li mhumiex ikkontrollati jew li ma jstgħux jittolleraw it-terapija antikonvulsiva attwali tagħhom, u ġigħ parossimali tan-nevralġija trigeminali u profilassi ta' psikozi depressiva manijaka f'pazjenti li ma jurux reazzjoni għat-terapija bil-litju.

Il-prodott li qed jiġi evalwat huwa formulazzjoni ta' rilaxx estiż/prolongat (ER) ta' carbamazepine li għet żviluppata bil-għan li titnaqqas il-flutwazzjoni mill-massimu sal-minimu (kurva aktar iċċattjata bi flutwazzjoni mnaqqsa u intervall ta' dożaġġ miżjud) u b'hekk jitnaqqsu l-attakki f'daqqa fil-pazjenti.

Sabiex tintwera l-bijoeqwivalenza, l-applikant issottometta erba' studji ta' bijoeqwivalenza mwettqa bl-ogħla qawwa (400 mg) ta' pilloli b'rilaxx prolongat ta' carbamazepine mal-prodott ta' referenza Tegretol 400 mg. Id-90 % CI tal-intervalli ta' aċċettazzjoni ġew definiti minn qabel bħala 80.00-125.00 % għas- C_{max} u 90.00-111.11 % għall-AUC_{0-t} u r-riżultati miksuba huma skont il-firxa tal-kriterji speċifikati minn qabel.

Il-linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bijoeqwivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) tissuggerixxi li għall-medicini b'indici terapewtiku dejjaq (NTI) u għall-medicini li għalihom is- C_{max} huwa ta' importanza partikolari għas-sigurtà, l-effikaċja jew il-monitoraġġ tal-livell ta' medicina, għandhom jiġu applikati meded ta' aċċettazzjoni aktar stretti ta' 90.00-111.11 % għas- C_{max} .

Matul il-proċedura tas-CMDh, wieħed mill-Istati Membri kkonċernati, ir-Renju Unit, qajjem tħassib fir-rigward tal-firxa għall-kriterji ta' aċċettazzjoni ta' bijoeqwivalenza għas- C_{max} ta' formulazzjoni ta' rilaxx estiż (ER) ta' carbamazepine. Ir-Renju Unit qies li, f'konformità mal-linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bijoeqwivalenza, il-firxa ta' aċċettazzjoni għall-investigazzjoni tal-bijoeqwivalenza għal carbamazepine għandha tkun aktar stretta għal 90 - 111.11 % kemm għall-AUC kif ukoll għas- C_{max} abbażi tar-raġunijiet li carbamazepine huwa medicina antiepilettika NTI bi profil farmakokinetiku (PK) kumpless. F'dan il-kuntest, ir-Renju Unit kien tal-fehma li ma ntwerietx bijoeqwivalenza bejn it-test u l-prodott medicinali ta' referenza peress li l-istudji kollha tqiesu li f'allew fis- C_{max} .

Barra minn hekk, bħala konsegwenza tat-tħassib ta' hawn fuq, ir-Renju Unit qies li l-pazjenti li ngħataw carbamazepine huma ttitrati bir-reqqa għal doża ottimali, u jekk hemm bżonn ta' xi bidla, din għandha ssir fost il-prodotti bijoeqwivalenti. Għalhekk, kien argumentat li huwa essenzjali li jkun hemm limiti ta' aċċettazzjoni aktar stretti kemm għas- C_{max} kif ukoll għall-AUC.

B'mod ġenerali, matul il-proċedura tas-CMDh ma setax jintlaħaq qbil fir-rigward ta' jekk għandhomx jintużaw il-kriterji ta' aċċettazzjoni konvenzjonali (80 -125 %) jew dawk aktar stretti (90 - 111.11 %) għas- C_{max} tal-formulazzjonijiet tal-ER ta' carbamazepine, u għalhekk il-kwistjoni għet riferuta lis-CHMP.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

L-applikant issottometta erba' studji ta' bijoeqwivalenza u riežami tal-letteratura sabiex jappoġġja l-użu ta' firxa usa' ta' aċċettazzjoni għas- C_{max} .

Ir-riežami tal-letteratura wera li l-forma ta' dożaġġ b'rilaxx immedjat (IR) ta' carbamazepine u ta' medicini antiepilettiki oħra (AEDs) turi flutwazzjonijiet mill-massimu sal-minimu kbar fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma li jirriżultaw f'attakki f'daqqa waqt it-trattament u avvenimenti avversi

oħra. B'kuntrast għal dan, il-formulazzjonijiet tal-ER ta' AEDs li jinkludu carbamazepine naqqsu ż-żidiet qawwija fil-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) f'qagħda statika u rriżultaw f'reazzjonijiet avversi għall-mediċini mnaqqsa minħabba tnaqqis fil-frekwenza tad-dożaġġ u kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma ċatta. Studji komparattivi tal-farmakokinetika diretti tal-formulazzjonijiet tal-IR u tal-ER sabu li l-formulazzjonijiet tal-ER b'doži normalizzati jistgħu jew ma jistgħux ikunu bijoekwivalenti għall-kontrapartijiet tal-IR tagħhom, iżda l-biċċa l-kbira tal-formulazzjonijiet tal-ER għandhom indiċi ta' flutwazzjoni aktar baxx meta mqabbla mal-verżjonijiet tal-IR. Dan irriżulta f'immarrar ta' koncentrazzjoni-ħin aktar ekwilibrat. ^{1 2 3} L-applikant issottometta wkoll rieżami sistematiku ta' Cochrane ⁴ li jiġbor fil-qosor l-imġiba farmakokinetika tal-IR kontra l-formulazzjoni tal-ER ta' carbamazepine li turi li l-formulazzjonijiet tal-IR u s-sospensjoni juru flutwazzjoni 2.5 darbiet akbar f'koncentrazzjonijiet mill-massimu sal-minimu, b'kuntrast mal-formulazzjoni tal-ER ta' carbamazepine.

B'mod ġenerali, intwera b'mod suffiċjenti li l-formulazzjonijiet tal-ER għandhom il-potenzjal li jimminimizzaw iż-żidiet f'daqqa f'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma u jnaqqsu l-flutwazzjonijiet fil-livelli tal-plażma li jwasslu għal tnaqqis fl-attakki f'daqqa.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll il-linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bioekwivalenza li tgħid li "*Mhuwiex possibbli li jiġi definit sett ta' kriterji biex il-mediċini jiġu kkategorizzati bħala mediċini terapewtiċi tal-indiċi doġoq (NTIDs) u għandu jiġi deċiż fuq bażi ta' każ b'każ jekk sustanza attiva tkunx NTID abbażi ta' kunsiderazzjonijiet kliniċi*" u nnota li ma hemmx klassifikazzjoni unanima ta' carbamazepine bħala mediċina NTI.

Abbażi tal-karatteristiċi tal-formulazzjoni tal-ER ta' carbamazepine, l-istudji kliniċi sottomessi, id-*data* mil-letteratura dwar il-profil farmakokinetiku ta' carbamazepine u l-eżitu tal-konsultazzjoni tal-grupp ta' ħidma dwar is-sistema nervuża ċentrali miksuba matul il-proċedura tas-CMDh, is-CHMP ikkonkluda li carbamazepine ma jitqiesx bħala NTI b' C_{max} ta' importanza kbira u li din il-konklużjoni tapplika saħansitra aktar għall-formulazzjonijiet tal-ER ta' carbamazepine. Għall-formulazzjonijiet tal-ER, l-AUC hija aktar importanti u l-applikazzjoni ta' kriterji stretti għas- C_{max} mhijiex essenzjali.

Fid-dawl tad-*data* kollha disponibbli, is-CHMP huwa tal-fehma li l-kriterji standard ta' bioekwivalenza ta' 80.00-125.00 % għas- C_{max} huma xierqa għall-valutazzjoni tal-bioekwivalenza bejn il-prodott tat-test u dak ta' referenza. Id-differenzi osservati fis- C_{max} bejn il-prodotti fl-istudji dwar il-bioekwivalenza sottomessi jaqgħu fi ħdan il-limiti ta' bioekwivalenza predefiniti u ma jirrappreżentawx riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika. Konsegwentement, il-bioekwivalenza bejn Carbamazepin Tillomed 200/400 mg pilloli b'rilaxx prolongat u Tegretol pilloli b'rilaxx prolongat 200 mg u 400 mg ġiet murija b'mod suffiċjenti. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Carbamazepin Tillomed 200/400 mg pilloli b'rilaxx prolongat huwa kkunsidrat pożittiv u għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

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

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat ikkunsidra l-istudji ta' bijoekwivalenza u l-ħarsa ġenerali tal-letteratura sottomessa mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet li tqajmu bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat ikkunsidra l-eżitu tal-konsultazzjoni tal-grupp ta' ħidma dwar is-sistema nervuża ċentrali li nkisbet matul il-proċedura tas-CMDh.
- Il-Kumitat kien tal-fehma li l-kriterji standard ta' bijoekwivalenza ta' 80.00-125.00 % għal C_{max} għandhom jiġu applikati għal valutazzjoni ta' bijoekwivalenza bejn il-prodott tat-test u dak ta' referenza.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-bioekwivalenza bejn Carbamazepin Tillomed 200 mg u 400 mg pilloli b'rilaxx prolongat u l-prodott ta' referenza (Tegretol pilloli b'rilaxx prolongat 200 mg u 400 mg) ġiet murija biżżejjed.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Carbamazepin Tillomed 200mg u 400 mg pilloli b'rilaxx prolongat u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I għall-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif inhi fil-verżjoni finali miksuba matul il-Proċedura tal-grupp ta' koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għall-opinjoni tas-CHMP.