

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Croácia	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Karbamazepin Tillomed 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem	200 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Croácia	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Karbamazepin Tillomed 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem	400 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepin Tillomed 200 mg Retardtabletten	200 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepin Tillomed 400 mg Retardtabletten	400 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepina Tillomed	200 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepina Tillomed	400 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Países Baixos	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepine Tillomed 200 mg tabletten met verlengde afgifte	200 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Países Baixos	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepine Tillomed 400 mg tabletten met verlengde afgifte	400 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Karbamazepina Tillomed	200 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Karbamazepina Tillomed	400 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepine Tillomed	200 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepine Tillomed	400 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepine Tillomed 200 mg Prolonged-Release Tablets	200 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle Marcelo Spínola 8, planta 1, Puerta F, 28016, Madrid, Spain	Carbamazepine Tillomed 400 mg Prolonged-Release Tablets	400 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Carbamazepina, um bloqueador dos canais de sódio, é um medicamento anticonvulsivante.

O requerente apresentou um pedido nos termos do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE para Carbamazepina Tillomed 200 mg e 400 mg comprimidos de libertação prolongada. O medicamento de referência é o Tegretol 200 mg e 400 mg comprimidos de libertação prolongada da Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

As indicações propostas incluem epilepsia (crises tónico-clónicas generalizadas e parciais) em doentes recentemente diagnosticados com epilepsia e em doentes não controlados ou intolerantes à sua atual terapêutica anticonvulsivante, dor paroxística da nevralgia do trigémeo e tratamento profilático de psicoses maniaco-depressivas em doentes que não respondem à terapêutica com lítio.

O medicamento em análise é uma formulação de libertação prolongada (LP) de carbamazepina, que foi desenvolvida com o objetivo de reduzir a flutuação entre as concentrações plasmáticas máximas e mínimas (curva mais achatada com flutuação reduzida e intervalo entre doses aumentado), reduzindo deste modo as crises convulsivas inesperadas dos doentes.

Para demonstrar a bioequivalência, o requerente apresentou quatro estudos de bioequivalência realizados com a dosagem mais elevada (400 mg) de carbamazepina comprimidos de libertação prolongada em comparação com o medicamento de referência Tegretol 400 mg. O IC 90% dos intervalos de aceitação foi predefinido em 80,00-125,00 % para a $C_{máx.}$ e 90,00-111,11 % para a AUC_{0-t} e os resultados obtidos estão dentro dos limites dos critérios preestabelecidos.

A Norma Orientadora sobre a investigação da bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) sugere que, no caso dos medicamentos com índice terapêutico estreito (ITE) e dos medicamentos para os quais a $C_{máx.}$ é particularmente importante para a segurança, eficácia ou monitorização dos níveis do fármaco, devem ser aplicados intervalos de aceitação mais restritos de 90,00-111,11 % para a $C_{máx.}$.

Durante o procedimento do CMDh, um dos Estados-Membros em causa, o Reino Unido, levantou preocupações no que se refere ao intervalo dos critérios de aceitação da bioequivalência para a $C_{máx.}$ da formulação de libertação prolongada (LP) de carbamazepina. O Reino Unido considerou que, em conformidade com a Norma Orientadora sobre a investigação da bioequivalência, o intervalo de aceitação para o estudo da bioequivalência da carbamazepina deve ser restringido a 90-111,11 % tanto para a AUC como para a $C_{máx.}$ com base no facto de a carbamazepina ser um fármaco antiepilético com índice terapêutico estreito e um perfil farmacocinético complexo. Neste contexto, o Reino Unido defendeu que não foi demonstrada bioequivalência entre o medicamento em análise e o medicamento de referência, uma vez que todos os estudos de administração com alimentos não foram considerados satisfatórios no que se refere à $C_{máx.}$.

Além disso, em consequência das preocupações acima referidas, o Reino Unido considerou que, nos doentes a receber carbamazepina, a dose é cuidadosamente titulada até à dose ótima e que, se for necessária qualquer alteração, esta deve ser feita entre produtos bioequivalentes. Por conseguinte, foi alegado que é essencial que os limites de aceitação sejam mais restritos tanto para a $C_{máx.}$ como para a AUC.

Globalmente, durante o procedimento do CMDh não foi possível chegar a acordo sobre se devem ser usados os critérios de aceitação de bioequivalência convencionais (80-125 %) ou mais restritos (90-111,11 %) para a $C_{máx.}$ das formulações de LP da carbamazepina, pelo que a questão foi remetida para o CHMP.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

O requerente apresentou quatro estudos de bioequivalência e uma revisão da literatura para sustentar a utilização de intervalos de aceitação mais amplos para a $C_{\text{máx}}$.

A revisão da literatura demonstrou que a formulação de libertação imediata (LI) de carbamazepina e de outros fármacos antiepiléticos apresenta grandes flutuações entre as concentrações plasmáticas máximas e mínimas, o que resulta em crises convulsivas inesperadas e outros acontecimentos adversos. Em contraste, as formulações de LP de fármacos antiepiléticos, incluindo a carbamazepina, minimizaram os picos nas concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) no estado estacionário e resultaram numa redução das reações adversas medicamentosas devido à redução da frequência de administração e ao achatamento da curva de concentração plasmática. Os estudos de comparação farmacocinética direta de formulações de LI e LP revelaram que as formulações de LP normalizadas para a dose podem ou não ser bioequivalentes às suas formulações de LI correspondentes, mas a maioria das formulações de LP têm um índice de flutuação inferior em comparação com as versões de LI, o que resultou em curvas de concentração-tempo mais uniformes.^{1 2 3} O requerente apresentou igualmente uma revisão sistemática Cochrane⁴ que resume o comportamento farmacocinético da formulação de LI de carbamazepina em comparação com a formulação de LP, mostrando que as formulações de LI e a suspensão apresentam uma flutuação 2,5 vezes superior entre as concentrações máximas e mínimas, em contraste com a formulação de LP de carbamazepina.

Globalmente, foi suficientemente demonstrado que as formulações de LP têm o potencial de minimizar os picos nas concentrações plasmáticas máximas e de reduzir as flutuações nos níveis plasmáticos, conduzindo a uma redução das crises convulsivas inesperadas.

O CHMP tomou igualmente em consideração a Norma Orientadora sobre a investigação da bioequivalência, que estabelece que: «*Não é possível definir um conjunto de critérios para classificar os fármacos como fármacos de índice terapêutico estreito (ITE) e deve ser decidido caso a caso se uma substância ativa tem um índice terapêutico estreito com base em considerações clínicas*» e destacou que não existe unanimidade quanto à classificação da carbamazepina como fármaco de índice terapêutico estreito.

Com base nas características da formulação de carbamazepina de LP, nos estudos clínicos apresentados, nos dados da literatura relativos ao perfil farmacocinético da carbamazepina e nos resultados da consulta realizada junto do grupo de trabalho para o sistema nervoso central obtidos durante o procedimento do CMDh, o CHMP concluiu que a carbamazepina não é considerada um fármaco de ITE com $C_{\text{máx}}$ de importância significativa e que esta conclusão é ainda mais válida para as formulações de LP de carbamazepina. Para as formulações de LP, a AUC é mais importante e a aplicação de critérios mais restritos para a $C_{\text{máx}}$ não é essencial.

Tendo em conta todos os dados disponíveis, o CHMP considera que os critérios de bioequivalência normalizados de 80,00-125,00 % para a $C_{\text{máx}}$ são adequados para a avaliação da bioequivalência entre o medicamento em análise e o medicamento de referência. As diferenças observadas entre os valores de $C_{\text{máx}}$ dos medicamentos dos estudos de bioequivalência submetidos encontram-se dentro dos limites de bioequivalência predefinidos e não representam um risco potencial grave para a saúde pública. Consequentemente, a bioequivalência entre Carbamazepina Tillomed 200/400 mg comprimidos de libertação prolongada e Tegretol comprimidos de libertação prolongada 200 mg e

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.

400 mg foi suficientemente demonstrada. A relação risco-benefício de Carbamazepina Tillomed 200/400 mg comprimidos de liberação prolongada é considerada positiva, pelo que o CHMP recomenda a concessão da autorização de introdução no mercado.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou os estudos de bioequivalência e a revisão da literatura fornecidos pelo requerente relativos às objeções levantadas sobre o risco grave potencial para a saúde pública.
- O Comité examinou os resultados da consulta realizada junto do grupo de trabalho para o sistema nervoso central, obtidos durante o procedimento do CMDh.
- O Comité considerou que devem ser aplicados os critérios de bioequivalência normalizados de 80,00-125,00 % para a $C_{máx.}$ para a avaliação da bioequivalência entre o medicamento em análise e o medicamento de referência.
- O Comité considerou que a bioequivalência entre Carbamazepina Tillomed 200 mg e 400 mg comprimidos de liberação prolongada e o medicamento de referência (Tegretol 200 mg e 400 mg comprimidos de liberação prolongada) foi suficientemente demonstrada.

Consequentemente, o Comité considera que a relação risco-benefício de Carbamazepina Tillomed 200 mg e 400 mg comprimidos de liberação prolongada e nomes associados é favorável, recomendando assim a concessão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP. A informação do medicamento mantém-se conforme a versão final obtida durante o procedimento no âmbito do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.

Anexo III

Informação do medicamento

Nota:

Esta informação do medicamento resulta do procedimento de consulta ao qual diz respeito a referida decisão da Comissão.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos definidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

Informação do medicamento

A informação do medicamento válida é a versão final obtida durante o procedimento do grupo de coordenação.