

## **Приложение II**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

### Основна информация

Diclofenac 50 mg таблетки съдържа диклофенак еполамин (*diclofenac epolamine*) — сол на диклофенак, образувана при комбинирането на диклофенамова киселина с третичен амин N-(2-хидроксиетил)-пиролидин. Диклофенак е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), което инхибира синтезата на простагландините чрез инхибиране на двата изоензима COX-1 и COX-2 от пътя на арахидоновата киселина.

Заявлението за разрешение за употреба (ЗРУ) за Diclofenac (еполамин) 50 mg таблетки с незабавно освобождаване е подадено съгласно член 10, параграф 1 на Директива 2001/83/ЕО. В подкрепа на ЗРУ заявителят представя едно проучване, показващо биоеквивалентност на диклофенак еполамин таблетки в сравнение с Flector (диклофенак еполамин) гранули за перорален разтвор при здрави доброволци в състояние на гладно. Освен това сравнителните тестове за разтваряне при pH 5,5 показват незабавно освобождаване от тествания и от референтния продукт, което е използвано в подкрепа на сравнителната скорост и степен на абсорбция *in vivo* в състояние след хранене.

Точка 4.2 от предложената КХП за Diclofenac (еполамин) 50 mg таблетки с незабавно освобождаване съответства на референтния продукт и препоръките са следните: *„... таблетките трябва да се поглъщат цели с чаша вода, за предпочитане по време на хранене или след хранене. В случай на остра криза се препоръчва таблетките да се приемат преди хранене.“*

В същото време, възразяващите държави —членки на ЕС, заявяват, че при диклофенак ефектът на храната върху C<sub>max</sub> може да зависи от лекарствената форма и че според наличните данни потенциална разлика в бионаличността (намаляване на C<sub>max</sub> до 70%) може да достигне високо ниво, което да компрометира безопасната и ефективна употреба на лекарството. С оглед на това се изтъква, че е необходимо да се изиска проучване на приема след хранене, за да се изключи всякакъв риск от био-не-еквивалентност в състояние след хранене. Опасението за потенциално сериозен риск за общественото здраве (PSRPH) не е отстранено и референтната държава членка сезира CMDh по въпроса.

По време на последвалата процедурата на сезиране на CMDh не е постигнат консенсус, тъй като възразяващите държави членки поддържат своите възражения, за които се счита, че представляват потенциален сериозен риск за общественото здраве. Поради това CMDh сезира CHMP чрез процедура на сезиране по член 29, параграф 4.

### Общо резюме на научната оценка на CHMP

Заявителят предоставя данни от едно проучване за биоеквивалентност на диклофенак еполамин таблетки в сравнение с Flector гранули за перорален разтвор при здрави доброволци в състояние на гладно. Проучването е еднократно дозово, открито, рандомизирано с 2x2 прекръстосване с приемлив дизайн. Предварително дефинираните критерии за биоеквивалентност са изпълнени и за C<sub>max</sub>, и за AUC. Резултатите от сравнителното проучване за бионаличност в условия на гладно показват биоеквивалентност между референтния и изпитвания продукт по всички фармакокинетични параметри.

Не са представени обаче данни в подкрепа на заявлението, които да показват ефекта на храната между изпитвания и референтния продукт, като е известно, че точка 4.2 на КПХ препоръчва таблетките диклофенак еполамин да се поглъщат цели с чаша вода за предпочитане по време на хранене или след хранене.

В съответствие с искането на CHMP, заявителят извърши и библиографско търсене в базите данни Medline и Embase. Не е открито проучване за храна-ефект с диклофенак еполамин. В повечето проучвания е установен ефект от храната за натриевата и калиевата сол, както и за киселината. Средното намаляване на C<sub>max</sub>, наблюдавано при хранене, варира от 21 до 69%. Наличните сравнения между проучванията са ограничени. Според Desjardins et al (2015)<sup>1</sup>, е налице 60% намаляване на C<sub>max</sub> за диклофенак киселина в капсули в сравнение с намаляване от 43% на C<sub>max</sub> за калиева таблетка след хранене спрямо състояние на гладно. Chen et al (2015)<sup>2</sup> съобщава за намаление от 69% на C<sub>max</sub> за буфериран калиев разтвор спрямо намаляване от 28% за калиева таблетка след хранене в сравнение със състояние на гладно.

Накратко, извършеният от заявителя преглед на литературата относно величината на ефекта на храната върху скоростта на абсорбция с диклофенак в лекарствени форми с незабавно освобождаване позволява да се направи извод, че се достига средно намаляване от 50% на C<sub>max</sub> и различни забавяния на t<sub>max</sub> без загуба в количеството на системната експозиция. Предвид убедителните доказателства за ефекта на храната върху C<sub>max</sub> и T<sub>max</sub> се заключава, че този ефект е зависим както от лекарственото вещество, така и от лекарствената форма.

CHMP изразява съгласие със заявителя, че въз основа на прегледа на литературата ефектът на храната върху C<sub>max</sub> на диклофенак е зависим както от лекарственото вещество, така и от лекарствената форма, което включва калиеви и натриеви соли и киселината.

В хода на процедурата е поискана консултация и от PKWP (Работната група по фармакокинетика). Накратко, становището на PKWP е, че в състояние след хранене C<sub>max</sub> е много вариабилна; съотношението на C<sub>max</sub> между състоянията след хранене/на гладно е от 26-73% за различните лекарствени форми и лекарствените форми, които са биоеквивалентни в състояние на гладно, може да не са биоеквивалентни след хранене, особено ако дозовата форма е различна. Поради това диклофенак еполамин таблетки и референтният продукт диклофенак еполамин гранули за разтвор са различни перорални фармацевтични форми и тъй като данните от литературата показват, че ефектът на храната е зависим не само от лекарственото вещество, но и от лекарствената форма, в този случай заключение за биоеквивалентност може да се направи само при условие че е показана биоеквивалентност както в състояние след хранене, така и в състояние на гладно. CHMP прие становището на PKWP.

По време на заседанието на CHMP заявителят изложи своето становище под формата на устно обяснение. Представени са резюме на проучването за биоеквивалентност в състояние на гладно и преглед на представената литература. Въпреки аргумента на заявителя, че въз основа на представената литература непоказана биоеквивалентност в състояние на гладно предполага непоказана биоеквивалентност в състояние след хранене, CHMP счита, че обратният аргумент, т.е. че биоеквивалентност в състояние на гладно предполага биоеквивалентност в състояние след хранене, не може да бъде изразен без доказателства, които да го подкрепят.

Поради това становището на CHMP е, че биоеквивалентността на диклофенак еполамин таблетки и референтния продукт диклофенак еполамин гранули за разтвор не е показана за това заявление за разрешение за употреба по член 10, параграф 1, тъй като не може да се направи заключение за биоеквивалентност при липсата на проучване за биоеквивалентност в състояние след хранене. Следователно, CHMP счита, че съотношението полза/риск е отрицателно.

---

<sup>1</sup> Desjardins PJ, Olugemo K, Solorio D, Young CL. Pharmacokinetic properties and tolerability of low-dose SoluMatrix diclofenac. Clin Ther, 2015, 37(2), 448-461.

<sup>2</sup> Chen C, Bujanover S, Kareht S, Rapoport AM. Differential pharmacokinetics of diclofenac sodium for oral solution vs immediate-release tablets from a randomised trial: effect of fed and fasting conditions. Headache, 2015, 55(5), 265-275.

## Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът разгледа уведомлението за процедурата по сезирана, инициирана от Обединеното кралство по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, по време на която Франция и Словакия изразяват възражения, за които се счита, че представляват сериозен риск за общественото здраве;
- Комитетът преразглежда данните, представени от заявителя в подкрепа на конкретния лекарствен продукт Diclofenac (Altergon) 50 mg таблетки;
- Комитетът счита, че в този случай биоеквивалентността на Diclofenac 50 mg таблетки спрямо референтния продукт Flector гранули за перорален разтвор, трябва да бъде показана и в състояние след хранене с оглед на наличната литература, показваща, че Смах на различните фармацевтични форми на диклофенак се повлиява по различен начин в състояние след хранене.
- Поради това Комитетът заключава, че липсват подходящи данни в подкрепа на положително съотношение между полза/риск за лекарствения продукт Diclofenac 50 mg таблетки.

Вследствие от това, Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Diclofenac не е благоприятно.

Следователно, Комитетът препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба на Diclofenac (Altergon) в референтната държава и в засегнатите държави членки.