

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Podkladové informace

Diclofenac 50 mg tablety obsahuje diclofenac epolamin, sůl diklofenaku, tvořenou kombinací kyseliny diklofenakové s terciárním aminem N-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidin. Diklofenak je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID), který inhibuje syntézu prostaglandinů prostřednictvím inhibice COX-1 a COX-2 izoenzymů dráhy kyseliny arachidonové.

Žádost o registraci (MAA) pro přípravek Diclofenac (epolamin) 50 mg tablety s okamžitým uvolňováním byla předložena v souladu s čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES. Na podporu této žádosti o registraci žadatel předložil jednu studii prokazující bioekvivalenci diclofenac epolamin tablet a přípravku Flector (diclofenac epolamin) granule pro přípravu perorálního roztoku u zdravých dobrovolníků nalačno. Kromě toho srovnávací testování rozpustnosti při pH 5,5 prokázala okamžité uvolňování ze zkoumaného a referenčního léčivého přípravku, který byl použit na podporu srovnatelné rychlosti a rozsahu *in vivo* absorpce ve stavu sytosti.

Bod 4.2 navrhovaného souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Diclofenac (epolamin) 50 mg tablety s okamžitým uvolňováním je v souladu s referenčním léčivým přípravkem a doporučuje: „...tablety by se měly polykat celé a zapít sklenicí vody nejlépe během jídla nebo po jídle. V případě akutní krize se doporučuje užít tablety před jídlem.“

Nicméně z námitek členských států EU vyplývá, že účinek potravy na C_{max} může v případě diklofenaku záviset na formě přípravku a že z dostupných důkazů může potenciální rozdíl v biologické dostupnosti (snížení C_{max} až o 70 %) dosáhnout tak vysokého stupně, že dojde k ohrožení bezpečného a účinného používání tohoto přípravku. Vzhledem k této skutečnosti bylo namítnuto, že je nutné požadovat studii pro stav sytosti, aby byla vyloučena jakákoli rizika narušení bioekvivalence ve stavu sytosti. Obava týkající se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví (PSRPH) přetrvávala a referenční členský stát podstoupil postup skupině CMDh.

V rámci postupu přezkoumání skupinou CMDh nebylo dosaženo vzájemné shody, protože namítající členské státy EU trvaly na svých námitkách, že jej lze považovat za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví. Skupina CMDh proto předala záležitost k přezkoumání výboru CHMP postupem podle čl. 29 odst. 4.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Žadatel předložil údaje z jedné bioekvivalenční studie diclofenac epolamin tablet a přípravku Flector granule pro přípravu perorálního roztoku u zdravých dobrovolníků nalačno. Jednalo se o otevřenou randomizovanou 2x2 zkříženou studii s jednou dávkou a s přijatelným designem. Předem definovaná kritéria pro bioekvivalenci byla splněna jak pro C_{max}, tak pro AUC. Výsledky srovnávací studie biologické dostupnosti nalačno prokazují bioekvivalenci mezi referenčními a zkoumanými léčivými přípravky z hlediska všech farmakokinetických parametrů.

Nicméně nebyly předloženy žádné údaje prokazující účinek potravy u zkoumaného a referenčního léčivého přípravku na podporu této žádosti vzhledem k tomu, že v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku se doporučuje, aby se tablety přípravku Diclofenac epolamin polykaly celé a zapíjely se sklenicí vody, a to nejlépe během jídla nebo po jídle.

Na základě požadavku výboru CHMP žadatel také provedl literární rešerši v databázích Medline a EMBASE. Nebyla nalezena žádná studie účinku jídla u diclofenac epolaminu. Pro sodnou a draselnou sůl a kyseliny je účinek jídla patrný ve většině studií. Průměrný pokles C_{max} pozorovaný v souvislosti s jídlem se pohybuje v rozmezí od 21 % do 69 %. Jsou k dispozici omezená porovnání v rámci studie.

Podle Desjardins et al (2015)¹ došlo ve stavu nalačno oproti stavu sytosti k 60% snížení C_{max} v případě tobolek kyseliny diklofenakové ve srovnání s poklesem C_{max} o 43 % pro draselné tablety. Chen et al (2015)² uvedl, že ve stavu sytosti oproti stavu nalačno došlo k 69% snížení C_{max} v případě pufrovaného draselného roztoku ve srovnání s poklesem o 28 % v případě draselných tablet.

V souhrnu tento přehled literatury, který předložil žadatel a který se týkal rozsahu účinku jídla na míru absorpce v souvislosti s diklofenakovými přípravky s okamžitým uvolňováním, umožnil dospět k závěru, že bylo v průměru dosaženo 50% snížení C_{max} a různé zpoždění t_{max} bez jakéhokoliv snížení systémové expozice. S ohledem na silný důkaz o vlivu jídla na C_{max} a T_{max} se dospělo k závěru, že tento účinek je závislý jak na léčivé látce, tak na formě přípravku.

Výbor CHMP souhlasil s žadatelem, že účinek jídla na C_{max} diklofenaku je na základě přezkumu literatury, která zahrnuje draselné a sodné soli a kyselinu, závislý jak na léčivé látce, tak na formě přípravku.

Během tohoto postupu bylo rovněž požadováno doporučení PKWP. Závěrem doporučení PKWP bylo, že ve stavu sytosti je hodnota C_{max} vysoce variabilní; C_{max} poměru ve stavu sytosti/nalačno se pro různé formy pohybovala v rozmezí od 26–73 % a přípravky, které jsou bioekvivalentní nalačno, nemusí být bioekvivalentní ve stavu sytosti, a to zejména v případě odlišné formy přípravku. Proto vzhledem k tomu, že Diclofenac epolamin tablety a referenční léčivý přípravek diclofenac epolamin granule pro přípravu roztoku jsou různé perorální farmaceutické formy, a vzhledem k tomu, že údaje z literatury ukazují, že účinek potravy na C_{max} u diklofenaku nezávisí pouze na léčivé látce, ale také na formě přípravku, lze v tomto případě dospět k závěru ohledně bioekvivalence pouze, pokud je prokázána jak ve stavu sytosti, tak nalačno. Výbor CHMP souhlasil s doporučením PKWP.

Během zasedání výboru CHMP žadatel přednesl své stanovisko v ústní formě. Byl předložen souhrn studie bioekvivalence nalačno a přehled literatury. Ačkoli žadatel uvedl, že podle předložené literatury lze na základě neúspěšného prokázání bioekvivalence nalačno předpokládat negativní bioekvivalenci ve stavu sytosti, byl výbor CHMP toho názoru, že obrácenou argumentaci, tedy že je bioekvivalence nalačno prediktorem bioekvivalence ve stavu sytosti, nelze bez jakéhokoliv podpůrného důkazu potvrdit.

Proto výbor CHMP dospěl k závěru, že bioekvivalence přípravku diclofenac epolamin tablety a referenčního léčivého přípravku diclofenac epolamin granule pro přípravu roztoku nebyla v této žádosti o registraci podle čl. 10 odst. 1 prokázána vzhledem k tomu, že bioekvivalenci nelze při neexistenci studie bioekvivalence ve stavu sytosti stanovit. Výbor CHMP proto zastává názor, že poměr přínosů a rizik je nepříznivý.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání, kterou postoupilo Spojené království podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES a Francie a Slovensko vznesly námitky považované za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
- výbor přezkoumal údaje předložené žadatelem na podporu tohoto konkrétního léčivého přípravku Diclofenac (Altergon) 50 mg tablety,

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

² 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.

- výbor byl toho názoru, že v tomto případě by bioekvivalence přípravku Diclofenac 50 mg tablety a referenčního léčivého přípravku Flector granule pro přípravu perorálního roztoku měla být prokázána rovněž ve stavu sytosti, a to s ohledem na dostupnou literaturu prokazující, že C_{max} různých forem diklofenaku se výrazně liší v závislosti na jídle,
- výbor proto dospěl k závěru, že byl k dispozici nedostatek příslušných údajů na podporu příznivého poměru přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku Diclofenac 50 mg tablety.

Na základě toho dospěl výbor k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Diclofenac je nepříznivý.

Výbor proto doporučuje zamítnout registraci přípravku Diclofenac (Altergon) v referenčním a dotčených členských státech.