

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Baggrund

Diclofenac 50 mg, tabletter, indeholder diclofenacepolamin, der er et salt af diclofenac dannet ved kombination af diclofenacsyre med den tertiære amin N-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidin. Diclofenac er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID), der hæmmer prostaglandinsyntesen gennem hæmning af både COX-1- og COX-2-isoenzymet i arachidonsyremetabolismen.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse for Diclofenac (epolamin) 50 mg, tabletter med umiddelbar frigivelse, blev indgivet i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF. Til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelse forelagde ansøgeren én undersøgelse, der viste bioækvivalens af diclofenacepolamin, tabletter, i forhold til Flector (diclofenacepolamin), granulat til oral opløsning, hos raske fastende forsøgspersoner. Ved en sammenlignende opløselighedstest ved pH 5,5 blev der desuden påvist umiddelbar frigivelse fra test- og referenceproduktet. Dette blev anvendt til at underbygge sammenligneligheden af den postprandiale absorptions hastighed og -grad *in vivo*.

Punkt 4.2 i det foreslåede produktresumé for Diclofenac (epolamin) 50 mg, tabletter med umiddelbar frigivelse, er i overensstemmelse med referenceproduktet og anbefaler, at: *"... tabletterne skal synkes hele med et glas vand, fortrinsvis sammen med eller efter et måltid. Ved akut krise anbefales det, at tabletterne tages før måltiderne."*

De indsigende EU-medlemsstater hævdede imidlertid, at virkningen af fødeindtagelse på C_{max} kan være formuleringsafhængig for diclofenacs vedkommende, og at den foreliggende evidens viser, at den potentielle forskel i biotilgængelighed (mindskelse af C_{max} med op til 70 %) kan være så stor, at den berører lægemidlets sikkerhed og effektivitet. I betragtning heraf blev det hævdet, at der måtte anmodes om en postprandial undersøgelse for at udelukke al risiko for manglende bioækvivalens ved postprandiale betingelser. Betænkkeligheden ved den potentielle alvorlige risiko for den offentlige sundhed blev fastholdt, og referencemedlemsstaten indbragte proceduren for CMDh.

Ved den efterfølgende indbringelsesprocedure i CMDh var det ikke muligt at nå til enighed, da de indsigende medlemsstater fastholdt deres indsigelser, der blev anset for at udgøre en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. CMDh indbragte derfor sagen for CHMP ved en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 29, stk. 4.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Ansøgeren har forelagt data fra en undersøgelse af bioækvivalensen af diclofenacepolamin, tabletter, med Flector, granulat til oral opløsning, hos raske frivillige under fastende betingelser. Undersøgelsen var en åben, randomiseret 2x2 overkrydsningsundersøgelse med enkeltdosering med acceptabelt design. De prædefinerede kriterier for bioækvivalens blev opfyldt for både C_{max} og AUC. Resultaterne af den sammenlignende biotilgængelighedsundersøgelse under fastende betingelser viser bioækvivalens mellem reference- og testproduktet hvad angår alle farmakokinetiske parametre.

Der blev imidlertid ikke til underbygning af ansøgningen forelagt data, der viser effekten af fødeindtagelse for henholdsvis test- og referenceproduktet, skønt det i produktresuméets punkt 4.2 anbefales, at Diclofenacepolamin, tabletter, synkes hele med et glas vand, fortrinsvis under eller efter et måltid.

Som anmodet af CHMP foretog ansøgeren desuden en bibliografisk søgning i databaserne Medline og Embase. Der blev ikke fundet undersøgelser af effekten af fødeindtagelse på diclofenacepolamin. For natrium- og kaliumsaltet og syren ses i de fleste undersøgelser en effekt af fødeindtagelse. Den gennemsnitlige iagttagne reduktion i C_{max} ved fødeindtagelse er mellem 21 % og 69 %. Inden for de enkelte undersøgelser er der kun foretaget begrænsede sammenligninger. Ifølge Desjardins et al

(2015)¹ medførte indtagelse i postprandial i forhold til fastende tilstand en reduktion af Cmax på 60 % for en kapsel med diclofenacsyre, og 43 % for en kaliumtablet. Chen et al (2015)² beskrev en reduktion i postprandial i forhold til fastende tilstand på 69 % i Cmax for en bufret kaliumopløsning, og en reduktion på 28 % for en kaliumtablet.

Sammenfattende kunne det af ansøgerens litteraturgennemgang vedrørende omfanget af fødeindtagelses virkning på absorptionsgraden for diclofenac-formuleringer med umiddelbar frigivelse konkluderes, at Cmax i gennemsnit blev 50 % nedsat og tmax i vekslende grad forsinket uden tab i omfanget af den systemiske eksponering. På baggrund af den stærke evidens for en effekt af fødeindtagelse på Cmax og Tmax konkluderes det, at denne effekt er både lægemiddelstof- og formuleringsafhængig.

CHMP var enig med ansøgeren i, at virkningen af fødeindtagelse på Cmax for diclofenac både afhænger af lægemiddelstoffet og formuleringen, baseret på en litteraturgennemgang, der omfatter både kalium- og natriumsalt og syren.

Ved proceduren konsulteredes desuden arbejdsgruppen vedrørende farmakokinetik (PKWP). Sammenfattende var det PKWP's opfattelse, at Cmax i postprandial tilstand er stærkt varierende. Forholdet mellem Cmax i postprandial/fastende tilstand var mellem 26 og 73 % for de forskellige formuleringer. Formuleringer, som er bioækvivalente i fastende tilstand, er ikke nødvendigvis bioækvivalente i postprandial tilstand, navnlig hvis doseringsformerne er forskellige. I dette tilfælde kan der derfor kun konkluderes at foreligge bioækvivalens, hvis dette påvises ved både postprandiale og fastende betingelser, fordi Diclofenacepolamin, tabletter, og referenceproduktet diclofenacepolamin, granulat til opløsning, er forskellige orale farmaceutiske formuleringer, og fordi litteraturdata viser, at effekten af fødeindtagelse på Cmax for diclofenac ikke kun afhænger af lægemiddelstoffet, men også af formuleringen. CHMP tilsluttede sig rådgivningen fra PKWP.

På CHMP's møde fremlagde ansøgeren mundtligt sine synspunkter. Der blev forelagt en sammenfatning af bioækvivalensundersøgelsen i fastende tilstand og en gennemgang af den forelagte litteratur. Ansøgeren gjorde ud fra den forelagte litteratur gældende, at manglende bioækvivalens i fastende tilstand er prædiktiv for manglende bioækvivalens i postprandial tilstand, men CHMP fandt, at man ikke uden underbyggende evidens tilsvarende kunne slutte, at bioækvivalens i fastende tilstand er prædiktiv for bioækvivalens i postprandial tilstand.

CHMP er derfor af den opfattelse, at der ikke er påvist bioækvivalens af Diclofenacepolamin, tabletter, med referenceproduktet diclofenacepolamin, granulat til opløsning, med henblik på denne markedsføringstilladelsesansøgning i henhold til artikel 10, stk. 1, da der ikke kan drages en konklusion om bioækvivalens uden en bioækvivalensundersøgelse i postprandial tilstand. CHMP anser derfor benefit/risk-forholdet for at være negativt.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede den indbringelse, der var indledt af Det Forenede Kongerige i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, hvor Frankrig og Slovakiet rejste indvendinger, der blev betragtet som en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed

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, 265-275.

- udvalget gennemgik de data, der er forelagt af ansøgeren til støtte for produktet Diclofenac (Altergon) 50 mg, tabletter
- udvalget var den opfattelse, at der i dette tilfælde også skulle påvises bioækvivalens af Diclofenac, tabletter, 50 mg med referenceproduktet, Flector, granulat til oral opløsning, i postprandial tilstand, hvilket har baggrund i den foreliggende litteratur, der viser, at C_{max} for forskellige formuleringer af diclofenac påvirkes forskelligt i postprandial tilstand
- udvalget konkluderede derfor, at der savnedes tilstrækkelige data til dokumentation af et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet Diclofenac 50 mg, tabletter

finder udvalget følgelig, at benefit/risk-forholdet for Diclofenac ikke er positivt.

Udvalget anbefaler derfor afslag på ansøgninger om markedsføringstilladelse for Diclofenac (Altergon) i referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater.