

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Hintergrundinformationen

Diclofenac 50 mg Tabletten enthalten Diclofenac-Epolamin, ein Salz von Diclofenac, das durch Kombination von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]essigsäure („Diclofenac“) mit dem tertiären Amin N-(2-Hydroxyethyl)-pyrrolidin gebildet wird. Diclofenac ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR), das durch Hemmung der beiden Isoenzyme COX-1 und COX-2 des Arachidonsäurewegs die Prostaglandinsynthese hemmt.

Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Diclofenac (Diclofenac-Epolamin) 50 mg Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreigabe wurde gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht. Zur Unterstützung dieses Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte der Antragsteller eine Studie ein, in der die Bioäquivalenz von Diclofenac(Diclofenac-Epolamin)-Tabletten und Flector(Diclofenac-Epolamin)-Granula zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bei gesunden Probanden nach Nahrungskarenz aufgezeigt wird. Eine vergleichende Prüfung des Auflösungsvermögens bei pH 5,5 zeigte ferner eine sofortige Wirkstofffreisetzung aus dem Prüf- und aus dem Referenzarzneimittel, was als Beleg für die ähnliche Geschwindigkeit und den ähnlichen Umfang der Resorption *in vivo* im nicht-nüchternen Zustand herangezogen wurde.

Abschnitt 4.2 der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Diclofenac (Diclofenac-Epolamin) 50 mg Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung steht im Einklang mit dem des Referenzarzneimittels und enthält die folgende Empfehlung: *„... Tabletten sollten im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt werden, vorzugsweise während oder nach einer Mahlzeit. Im Falle einer akuten Krise wird empfohlen, die Tabletten vor einer Mahlzeit einzunehmen.“*

Die Einspruch erhebenden EU-Mitgliedstaaten argumentierten jedoch, dass die Auswirkung von Nahrung auf die C_{max} im Falle von Diclofenac unter Umständen abhängig von der Formulierung ist, und dass, den verfügbaren Belegdaten zufolge, der mögliche Unterschied in Bezug auf die Bioverfügbarkeit (Verringerung der C_{max} um bis zu 70 %) so gravierend sein könnte, dass die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels beeinträchtigt wäre. Demzufolge wurde angeführt, dass es erforderlich sei, eine Untersuchung ohne Nahrungskarenz durchzuführen, um ein etwaiges Risiko einer nicht vorhandenen Bioäquivalenz im nicht-nüchternen Zustand auszuschließen. Die Befürchtung einer potenziell schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit blieb bestehen, und das Verfahren wurde vom Referenzmitgliedstaat an die CMDh verwiesen.

Während des folgenden Befassungsverfahrens der CMDh konnte kein Konsens erzielt werden, da die Einspruch erhebenden EU-Mitgliedstaaten ihre Einwände bezüglich einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit aufrecht erhielten. Daher verwies die CMDh die Angelegenheit im Rahmen eines Befassungsverfahrens gemäß Artikel 29 Absatz 4 an den CHMP.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Der Antragsteller reichte Daten aus einer Bioäquivalenzstudie mit Diclofenac-Epolamin-Tabletten im Vergleich zu Flector-Granula zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bei gesunden Probanden nach Nahrungskarenz ein. Dabei handelte es sich um eine unverblindete, randomisierte 2x2-Crossover-Einzeldosisstudie mit akzeptablem Design. Sowohl in Bezug auf die C_{max} als auch auf die AUC waren die im Voraus festgelegten Bioäquivalenzkriterien erfüllt. Die Ergebnisse der vergleichenden Bioäquivalenzstudie nach Nahrungskarenz zeigten in Bezug auf alle pharmakokinetischen Parameter Bioäquivalenz zwischen dem Referenz- und dem Prüf-arzneimittel.

In Anbetracht dessen, dass in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen wird, Diclofenac-Epolamin-Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser möglichst während

oder nach einer Mahlzeit einzunehmen, wurden jedoch keine Belegdaten für diesen Antrag eingereicht, die den Einfluss von Nahrung im Vergleich zwischen Prüf- und Referenzarzneimittel zeigen würden.

Wie vom CHMP gefordert, führte der Antragsteller auch eine bibliografische Recherche in den Datenbanken Medline und Embase durch. Es wurde keine Studie mit Diclofenac-Epolamin zum Einfluss von Nahrung gefunden. Was das Natrium- und Kaliumsalz und die Säure anbelangt, ist in den meisten Studien ein Einfluss von Nahrung festzustellen. Die mittlere Verringerung der C_{max} bei Anwendung zusammen mit Nahrung liegt im Bereich von 21 % bis 69 %. Es sind in begrenztem Umfang Vergleiche innerhalb von Studien durchgeführt worden. Desjardins et al. (2015)¹ zufolge war die C_{max} im Vergleich zwischen Nicht-Nüchtern- und Nüchtern-Zustand bei Einnahme einer Kapsel mit Diclofenac als Säure um 60 % und bei Einnahme einer Tablette mit dem Kaliumsalz um 43 % verringert. Chen et al. (2015)² beschrieben eine Verringerung der C_{max} im Vergleich zwischen Nicht-Nüchtern- und Nüchtern-Zustand um 69 % bei Einnahme einer gepufferten Lösung des Kaliumsalzes und um 28 % mit einer Tablette mit dem Kaliumsalz.

Insgesamt ließ diese Literaturrecherche des Antragstellers zur Größenordnung des Einflusses von Nahrung auf die Resorptionsgeschwindigkeit von Diclofenac-Formulierungen mit unmittelbarer Wirkstofffreisetzung den Schluss zu, dass im Durchschnitt eine Verringerung der C_{max} um 50 % stattfand und verschiedene Verzögerungen der t_{max} auftraten, jedoch ohne mengenmäßigen Verlust der systemischen Exposition. In Anbetracht der deutlichen Hinweise auf den Einfluss von Nahrung auf die C_{max} und t_{max} ist dieser Einfluss demnach sowohl vom Wirkstoff als auch von der Formulierung abhängig.

Der CHMP stimmte mit dem Antragsteller dahingehend überein, dass, ausgehend von der Überprüfung der Literatur, in der die Kalium- und Natriumsalze sowie die Säure untersucht wurden, der Einfluss von Nahrung auf die C_{max} von Diclofenac sowohl vom Wirkstoff als auch von der Formulierung abhängig ist.

Im Rahmen dieses Verfahrens wurde auch eine Arbeitsgruppe für Pharmakokinetik (PKWP) um eine Stellungnahme ersucht. Die PKWP war insgesamt der Ansicht, dass im Nicht-Nüchtern-Zustand die C_{max} sehr variabel ist. Das Verhältnis der C_{max}-Werte im Nicht-Nüchtern-/Nüchtern-Zustand lag bei den verschiedenen Formulierungen zwischen 26 % und 73 %, und Formulierungen, die im Nüchternzustand bioäquivalent sind, sind unter Umständen im Nicht-Nüchtern-Zustand nicht bioäquivalent, insbesondere dann, wenn sich die Dosierungsform unterscheidet. Da es sich demnach bei Diclofenac-Epolamin-Tabletten und dem Referenzarzneimittel Diclofenac-Epolamin-Granula zur Herstellung einer Lösung um unterschiedliche orale pharmazeutische Formulierungen handelt und weil Literaturdaten zeigen, dass der Einfluss von Nahrung auf die C_{max} von Diclofenac nicht nur vom Wirkstoff, sondern auch von der Formulierung abhängig ist, kann in diesem Fall eine Bioäquivalenz nur dann angenommen werden, wenn Bioäquivalenz sowohl im Nicht-Nüchtern- als auch im Nüchtern-Zustand aufgezeigt wird. Der CHMP stimmte der Stellungnahme der PKWP zu.

Der Antragsteller trug seine Sichtweise im Rahmen der CHMP-Sitzung in einer mündlichen Erläuterung vor. Es wurden eine Zusammenfassung der Bioäquivalenzstudie zum Nüchtern-Zustand sowie eine Überblick über die eingereichte Literatur vorgelegt. Wenngleich der Antragsteller argumentierte, dass, der eingereichten Literatur zufolge, ein Nichtvorhandensein einer Bioäquivalenz im Nüchtern-Zustand ein Nichtvorhandensein einer Bioäquivalenz im Nicht-Nüchtern-Zustand vorhersagt, vertrat der CHMP die Ansicht, dass das umgekehrte Argument nicht vertretbar sei, d. h., dass Bioäquivalenz im

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.

Nüchtern-Zustand eine Bioäquivalenz im Nicht-Nüchtern-Zustand vorhersagt, ohne dass jegliche Belegdaten dafür vorliegen.

Der CHMP ist daher der Ansicht, dass die Bioäquivalenz von Diclofenac-Epolamin-Tabletten und des Referenzarzneimittels Diclofenac-Epolamin-Granula zur Herstellung einer Lösung für diesen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 10 Absatz 1 nicht nachgewiesen wurde, da ohne eine Bioäquivalenzstudie ohne Nahrungskarenz keine Schlussfolgerung hinsichtlich einer Bioäquivalenz gezogen werden kann. Nach Ansicht des CHMP ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis daher negativ.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Mitteilung über die vom Vereinigten Königreich eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, bei der Frankreich und die Slowakei Einwände erhoben, die als potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit erachtet wurden.
- Der Ausschuss prüfte die vom Antragsteller eingereichten Belegdaten für dieses konkrete Arzneimittel Diclofenac (Altergon) 50 mg Tabletten.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass in diesem Fall die Bioäquivalenz von Diclofenac 50 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzarzneimittel Flector-Granula zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen auch im Nicht-Nüchtern-Zustand aufgezeigt werden sollte, zumal aus der verfügbaren Literatur hervorgeht, dass die C_{max} verschiedener Formulierungen von Diclofenac im Nicht-Nüchtern-Zustand anders beeinflusst wird.
- Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass die Datenlage nicht ausreichend ist, um das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesem Arzneimittel Diclofenac 50 mg Tabletten zu unterstützen.

Ist der Ausschuss daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Diclofenac ungünstig ist.

Der Ausschuss empfiehlt daher die Versagung der Zulassung von Diclofenac (Altergon) im Referenzmitgliedstaat und in den betroffenen Mitgliedstaaten.