

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Βασικές πληροφορίες

Το Diclofenac, δισκία των 50 mg, περιέχει επολαμίνη δικλοφενάκης, ένα άλας δικλοφενάκης, το οποίο σχηματίζεται από τον συνδυασμό δικλοφεναμικού οξέος και τριτοταγής αμίνης N-(2-υδροξυαιθυλο)-πυρρολιδίνης. Η δικλοφενάκη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) που αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών μέσω της αναστολής αμφοτέρων των ισοενζύμων COX-1 και COX-2 της οδού του αραχιδονικού οξέος.

Η αίτηση άδειας κυκλοφορίας για το Diclofenac (epolamine) 50 mg, δισκία άμεσης αποδέσμευσης, υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Προς στήριξη της εν λόγω αίτησης άδειας κυκλοφορίας υποβλήθηκε από τον αιτούντα μία μελέτη που καταδεικνύει τη βιοϊσοδυναμία των δισκίων επολαμίνης δικλοφενάκης έναντι των κοκκίων για πόσιμο διάλυμα Flector (επολαμίνη δικλοφενάκης) σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας. Επιπλέον, συγκριτικές δοκιμές διάλυσης σε τιμή pH 5,5 κατέδειξαν την άμεση αποδέσμευση τόσο από το προϊόν δοκιμής όσο και από το προϊόν αναφοράς, εύρημα που χρησιμοποιήθηκε για να υποστηριχθεί το συγκρίσιμο ποσοστό και η έκταση απορρόφησης in vivo σε μεταγευματική κατάσταση.

Η παράγραφος 4.2 της προτεινόμενης ΠΧΠ για το Diclofenac (epolamine) 50 mg, δισκία άμεσης αποδέσμευσης, συμφωνεί με το προϊόν αναφοράς και συνιστά ότι: «...τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, κατά προτίμηση κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή μετά από αυτά. Σε περίπτωση οξείας κρίσης, συνιστάται τα δισκία να λαμβάνονται πριν από τα γεύματα».

Ωστόσο, τα κράτη μέλη της ΕΕ που ήγειραν ενστάσεις υποστήριξαν ότι η επίδραση της τροφής στην τιμή C_{max} ενδέχεται να εξαρτάται από το σκεύασμα στην περίπτωση της δικλοφενάκης και ότι, από τα διαθέσιμα στοιχεία, η δυνητική διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα (μείωση της C_{max} έως και 70 %) μπορεί να φτάσει σε τόσο υψηλό επίπεδο που να διακυβεύεται η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, υποστηρίχθηκε ότι ήταν απαραίτητο να ζητηθεί η διενέργεια μελέτης απόρων σε μεταγευματική κατάσταση προκειμένου να αποκλειστεί οποιοσδήποτε κίνδυνος βιο-αν-ισοδυναμίας κατά την μεταγευματική κατάσταση. Διατηρήθηκε η ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία και η διαδικασία παραπέμφθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς στη CMDh.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής της CMDh που ακολούθησε, δεν επετεύχθη συναίνεση επειδή τα κράτη μέλη της ΕΕ που ήγειραν ενστάσεις ενέμειναν στην άποψή τους, θεωρώντας ότι το ζήτημα αυτό θέτει σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Κατά συνέπεια, η CMDh παρέπεμψε το ζήτημα στην CHMP μέσω της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 29 παράγραφος 4.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Ο αιτών υπέβαλε στοιχεία από μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας των δισκίων επολαμίνης δικλοφενάκης έναντι των κοκκίων για πόσιμο διάλυμα Flector σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας. Η συγκεκριμένη μελέτη ήταν εφάπαξ δόσης, ανοικτής χορήγησης, τυχαιοποιημένη, 2x2 διασταυρούμενη μελέτη αποδεκτού σχεδιασμού. Τα προκαθορισμένα κριτήρια για τη βιοϊσοδυναμία ικανοποιήθηκαν τόσο για τη C_{max} όσο και για την AUC. Τα αποτελέσματα της συγκριτικής μελέτης βιοδιαθεσιμότητας υπό συνθήκες νηστείας καταδεικνύουν βιοϊσοδυναμία μεταξύ των προϊόντων αναφοράς και δοκιμής για όλες τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Ωστόσο, δεν υποβλήθηκαν δεδομένα που να καταδεικνύουν την επίδραση της τροφής μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς προς στήριξη της παρούσας αίτησης, δεδομένου ότι η σύσταση της ΠΧΠ στην παράγραφο 4.2 είναι τα δισκία του Diclofenac epolamine να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, κατά προτίμηση κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή μετά από αυτά.

Όπως ζητήθηκε από την CHMP, ο αιτών πραγματοποίησε επίσης βιβλιογραφική έρευνα στις βάσεις δεδομένων Medline και Embase. Δεν εντοπίστηκε καμία μελέτη επίδρασης της τροφής με το Diclofenac epolamine. Σε ό,τι αφορά το άλας του νατρίου και του καλίου, καθώς και το οξύ, η επίδραση της τροφής είναι εμφανής στις περισσότερες μελέτες. Η μέση μείωση της C_{max} που παρατηρείται με την τροφή κυμαίνεται από 21 % έως 69 %. Είναι διαθέσιμες περιορισμένες συγκρίσεις τιμών εντός της ίδιας μελέτης. Σύμφωνα με τους Desjardins et al (2015)¹, υπήρξε 60 % μείωση της C_{max} με ένα καψάκιο δικλοφενακικού οξέος, συγκριτικά με μείωση 43 % της C_{max} με ένα δισκίο καλίου στην μεταγευματική κατάσταση έναντι της κατάστασης νηστείας. Οι Chen et al (2015)² ανέφεραν 69 % μείωση της C_{max} με ένα ρυθμιστικό διάλυμα καλίου έναντι μείωσης 28 % με ένα δισκίο καλίου σε μεταγευματική κατάσταση έναντι της κατάστασης νηστείας.

Συνοπτικά, αυτή η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τον αιτούντα σχετικά με το μέγεθος της επίδρασης της τροφής στο ποσοστό απορρόφησης με τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης της δικλοφενάκης, επέτρεψε να συναχθεί το συμπέρασμα ότι αυτή είχε ως αποτέλεσμα κατά μέσο όρο 50 % μείωση της C_{max} και πολλές καθυστερήσεις του t_{max}, χωρίς καμία απώλεια στην έκταση της συστηματικής έκθεσης. Δεδομένων των ισχυρών αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την επίδραση της τροφής στις τιμές C_{max} και T_{max}, συμπεραίνεται ότι αυτή η επίδραση εξαρτάται τόσο από τη φαρμακευτική ουσία όσο και από το σκεύασμα.

Η CHMP συμφώνησε με τον αιτούντα ότι η επίδραση της τροφής στη C_{max} της δικλοφενάκης εξαρτάται τόσο από τη φαρμακευτική ουσία όσο και από το σκεύασμα, βάσει της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, η οποία περιλαμβάνει τα άλατα καλίου και νατρίου, καθώς και το οξύ.

Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας ζητήθηκε επίσης η συμβουλή της Ομάδας εργασίας φαρμακοκινητικής (PKWP). Συνοπτικά, η άποψη της PKWP ήταν ότι υπό μεταγευματική κατάσταση η C_{max} είναι εξαιρετικά μεταβλητή. Η αναλογία κατάστασης μεταγευματικής/νηστείας της C_{max} κυμάνθηκε σε 26-73 % για τα διαφορετικά σκευάσματα, ενώ τα σκευάσματα που είναι βιοϊσοδύναμα στην κατάσταση νηστείας μπορεί να μην είναι βιοϊσοδύναμα στην μεταγευματική κατάσταση, ειδικά εάν η δοσολογική μορφή είναι διαφορετική. Ως εκ τούτου, καθώς τα δισκία Diclofenac epolamine και τα κοκκία για διάλυμα επολαμίνης δικλοφενάκης του προϊόντος αναφοράς αποτελούν διαφορετικά από του στόματος φαρμακευτικά σκευάσματα και λόγω του ότι τα βιβλιογραφικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι η επίδραση της τροφής στη C_{max} της δικλοφενάκης δεν εξαρτάται μόνο από τη φαρμακευτική ουσία αλλά και από το σκεύασμα, στην εν λόγω περίπτωση, η βιοϊσοδυναμία μπορεί να συναχθεί μόνο εάν η βιοϊσοδυναμία αποδειχθεί τόσο σε μεταγευματική κατάσταση όσο και υπό συνθήκες νηστείας. Η CHMP ενέκρινε τη συμβουλή της PKWP.

Κατά τη συνεδρίαση της CHMP, ο αιτών παρουσίασε την άποψή του σε μια προφορική εξήγηση. Παρουσιάστηκε σύνοψη της μελέτης βιοϊσοδυναμίας στην κατάσταση νηστείας, καθώς και ανασκόπηση της υποβληθείσας βιβλιογραφίας. Αν και ο αιτών προέβαλε το επιχείρημα ότι η απουσία βιοϊσοδυναμίας σε κατάσταση νηστείας αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της απουσίας βιοϊσοδυναμίας σε μεταγευματική κατάσταση με βάση την υποβληθείσα βιβλιογραφία, η CHMP ήταν της άποψης ότι δεν θα μπορούσε να υποστηριχθεί το αντίστροφο, δηλ. ότι η βιοϊσοδυναμία σε κατάσταση νηστείας αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της βιοϊσοδυναμίας σε μεταγευματική κατάσταση, χωρίς στοιχεία προς υποστήριξή του.

Ως εκ τούτου, η CHMP είναι της άποψης ότι η βιοϊσοδυναμία των δισκίων του Diclofenac epolamine και των κοκκίων για διάλυμα επολαμίνης της δικλοφενάκης του προϊόντος αναφοράς δεν καταδείχθηκε για

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.

αυτή την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 1, δεδομένου ότι η βιοϊσοδυναμία δεν μπορεί να συναχθεί ελλείψει μελέτης βιοϊσοδυναμίας σε μεταγευματική κατάσταση. Κατά συνέπεια, η CHMP είναι της άποψης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή εξέτασε την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε το Ηνωμένο Βασίλειο δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για την οποία η Γαλλία και η Σλοβακία ήγειραν ενστάσεις ως προς το ότι συνιστά σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία·
- η επιτροπή επανεξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα προς στήριξη του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος Diclofenac (Altergon), δισκία των 50 mg·
- η επιτροπή ήταν της άποψης ότι, στη συγκεκριμένη περίπτωση, η βιοϊσοδυναμία του Diclofenac, δισκία των 50 mg, έναντι του προϊόντος αναφοράς Flector, κοκκία για πόσιμο διάλυμα, πρέπει να καταδειχθεί και σε μεταγευματική κατάσταση, λαμβάνοντας υπόψη τη διαθέσιμη βιβλιογραφία η οποία καταδεικνύει ότι η C_{max} των διαφορετικών σκευασμάτων δικλοφενάκης επηρεάζεται διαφορετικά σε μεταγευματική κατάσταση·
- ως εκ τούτου, η επιτροπή συμπέρανε ότι υπήρξε έλλειψη κατάλληλων δεδομένων προς υποστήριξη της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος Diclofenac, δισκία των 50 mg.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Diclofenac δεν είναι ευνοϊκή.

Συνεπώς, η επιτροπή εισηγείται την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας του Diclofenac (Altergon) στο κράτος μέλος αναφοράς και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.