

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Antecedentes

Los comprimidos de diclofenaco 50 mg contienen diclofenaco epolamina, una sal de diclofenaco formada por la combinación de ácido diclofenámico con la amina terciaria N-(2-hidroxiethyl)-pirrolidona. El Diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que inhibe la síntesis de las prostaglandinas a través de la inhibición de ambas isoenzimas COX-1 y COX-2 del canal del ácido araquidónico.

La solicitud de autorización de comercialización (SAC) para el Diclofenaco (epolamina) de 50 mg en comprimidos de liberación inmediata se presentó de acuerdo con el Artículo 10(1) de la Directiva 2001/83/EC. El solicitante, como apoyo a esta SAC, presentó un estudio que demostraba la bioequivalencia de los comprimidos de diclofenaco epolamina comparado con Flector (diclofenaco epolamina) granulado para solución oral en voluntarios sanos en ayunas. Además, la prueba de disolución comparativa a pH 5,5 demostró una liberación inmediata del producto de ensayo y de referencia, que se utilizó para apoyar la tasa de comparación y el alcance de la absorción *in vivo* en condición posprandial.

La Sección 4.2 del SmPC propuesto para Diclofenaco (epolamina) 50 mg comprimidos de liberación inmediata coincide con el producto de referencia, y recomienda que: *«... los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua, preferentemente durante o después de las comidas. En caso de crisis aguda se recomienda que se tomen los comprimidos antes de las comidas.»*

Sin embargo, los Estados que plantearon la objeción argumentaron que el efecto de los alimentos en la $C_{m\acute{a}x}$ puede depender de la formulación en el caso del diclofenaco, y que según las pruebas disponibles la diferencia potencial en la biodisponibilidad ($C_{m\acute{a}x}$ disminuye hasta el 70%) puede alcanzar un nivel tan alto que puede comprometer el uso seguro y eficaz del medicamento. Teniendo en cuenta lo anterior, se argumentó que era necesario solicitar un estudio posprandial para descartar todo riesgo de bio-inequivalencia en condiciones posprandiales. La preocupación por el riesgo potencialmente grave para la salud pública (PSRPH) se mantuvo y el procedimiento fue remitido por el RMS al CMDh.

Durante el procedimiento de arbitraje del CMDh que siguió, no pudo alcanzarse un consenso porque los Estados miembros de la UE que plantearon la objeción la mantuvieron, por lo que se consideró que existía un grave riesgo potencial para la salud pública. El CMDh, por tanto, remitió el asunto al CHMP por medio de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29(4).

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

El solicitante entregó datos de un estudio de bioequivalencia de diclofenaco epolamina comprimidos comparado con Flector granulado para solución oral en voluntarios sanos en condiciones posprandiales. Era un estudio abierto, cruzado, aleatorizado, 2x2 y a dosis única con un diseño aceptable. Los criterios predefinidos para la bioequivalencia fueron alcanzados tanto por la $C_{m\acute{a}x}$ como por el AUC. Los resultados del estudio comparativo de biodisponibilidad en ayunas demostraron bioequivalencia entre los productos de ensayo y de referencia para todos los parámetros farmacocinéticos.

Sin embargo, no se entregaron datos que muestren el efecto de los alimentos entre el producto de ensayo y de referencia para apoyar esta solicitud, dado que la recomendación del SmPC en la Sección 4.2 es que los comprimidos de Diclofenaco epolamina debería tragarse enteros con un vaso de agua, preferentemente durante o después de las comidas.

De acuerdo a lo solicitado por el CHMP, el solicitante realizó también una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase. No se identificó ningún estudio del efecto de los alimentos con

Diclofenaco epolamina. Para las sales sódica y potásica, así como para el ácido, el efecto de los alimentos es evidente en la mayoría de los estudios. La reducción media de la $C_{m\acute{a}x}$ observada con los alimentos varía del 21% al 69%. Existen pocas comparaciones realizadas dentro del estudio. Según Desjardins et al (2015)¹, se observó una reducción del 60% en la $C_{m\acute{a}x}$ para la cápsulas de diclofenaco ácido, comparado con un descenso del 43% en la $C_{m\acute{a}x}$ para los comprimidos de potasio, en estado posprandial frente a su ingesta en ayunas. Chen et al (2015)² describió una reducción del 69% en la $C_{m\acute{a}x}$ para una solución tamponada de potasio frente a una reducción del 28% para un comprimido de potasio, en estado posprandial en comparación con la ingesta en ayunas.

En resumen, esta revisión bibliográfica realizada por el solicitante sobre el alcance del efecto de los alimentos sobre la tasa de absorción en las formulaciones de liberación inmediata de diclofenaco, permitió concluir que se alcanzó de media, una disminución del 50% en la $C_{m\acute{a}x}$ y varios retrasos en el $t_{m\acute{a}x}$, sin ninguna pérdida en la cantidad de la exposición sistémica. Dada la fuerte evidencia de un efecto de los alimentos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$, se concluye que este efecto es dependiente del medicamento y de la formulación.

El CHMP acordó con el solicitante que el efecto de los alimentos sobre la $C_{m\acute{a}x}$ de diclofenaco es dependiente del medicamento y de la formulación basándose en la revisión de la bibliografía, que incluye las sales potásica y sódica y el ácido.

Durante el procedimiento también se solicitó la opinión del PKWP. En resumen, la opinión del PKWP fue que en condiciones posprandiales la $C_{m\acute{a}x}$ es altamente variable; el índice $C_{m\acute{a}x}$ posprandial/en ayunas varía del 26-73% para las diferentes formulaciones, y las formulaciones que son bioequivalentes en ayunas pueden no ser bioequivalentes en condiciones posprandiales, especialmente si la forma farmacéutica es diferente. Por lo tanto, dado que los comprimidos de Diclofenaco epolamina y el producto de referencia granulado para solución de Diclofenaco epolamina son formas farmacéuticas orales diferentes, y considerando que los datos bibliográficos muestran que el efecto de los alimentos sobre la $C_{m\acute{a}x}$ de diclofenaco no sólo es dependiente del medicamento sino también de la formulación, en este caso sólo se puede concluir que hay bioequivalencia si ésta se demuestra en condiciones posprandiales y en ayunas. El CHMP respaldó la opinión del PKWP.

Durante la reunión del CHMP el solicitante presentó su opinión en una exposición oral. Se presentó un resumen del estudio de bioequivalencia en ayunas así como una revisión de la bibliografía entregada. Aunque el solicitante argumentó que una falta de bioequivalencia en ayunas es predictiva de una falta de bioequivalencia en condición posprandial basado en la bibliografía entregada, el CHMP consideró que el argumento inverso no se podría sostener, es decir que la bioequivalencia en ayunas es predictiva de la bioequivalencia en condición posprandial, sin ninguna evidencia que lo apoye.

Por lo tanto, el CHMP opina que la bioequivalencia de los comprimidos de Diclofenaco epolamina y el producto de referencia granulado para solución de diclofenaco epolamina no se ha demostrado para esta solicitud de autorización para la comercialización conforme al Artículo 10(1), dado que no se puede concluir la bioequivalencia a falta de un estudio de bioequivalencia en estado posprandial. Por lo tanto, el CHMP opina que la relación beneficio-riesgo es negativa.

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.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité examinó la notificación de arbitraje iniciada por el Reino Unido conforme al Artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/EC en el que Francia y Eslovaquia presentaron objeciones que se consideraron un riesgo potencial grave para la salud pública;
- El Comité revisó los datos entregados por el solicitante en apoyo de este medicamento concreto Diclofenaco (Altergon) 50mg comprimidos;
- El Comité consideró que en este caso la bioequivalencia de Diclofenaco 50 mg comprimidos comparado con el producto Flector granulado para solución oral debería demostrarse en condiciones posprandiales así como, en vista de la bibliografía disponible que demuestra que la $C_{m\acute{a}x}$ de las diferentes formulaciones de diclofenaco se ve afectada de forma diferente en condiciones posprandiales;
- Por ello, el Comité concluyó que faltaban datos apropiados para apoyar el balance riesgo-beneficio-positiva del medicamento Diclofenaco 50 mg comprimidos.

Como consecuencia, el Comité consideró que el balance riesgo-beneficio/ del Diclofenaco no es favorable.

Por lo tanto, el Comité recomienda que se deniegue la autorización de comercialización de Diclofenaco (Altergon) en el Estado miembro de referencia y Estados miembros concernidos.