

II lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Taustteave

Diklofenaki 50 mg tabletid sisaldavad diklofenakepolamiini. See on diklofenaki sool, mis saadakse diklofenamiinhappe kombineerimisel tertsiaarse amiini *N*-(2-hüdroksüetüül)-pürrolidiiniga. Diklofenak on mittesteroidne põletikuvastane aine (NSAID), mis pärssib prostaglandiinide sünteesi, inhibeerides arahhidoonhappe kaskaadis nii COX-1 kui ka COX-2 isoensüümid.

Diklofenaki (diklofenakepolamiini) 50 mg tablettide müügiloa taotlus esitati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 kohaselt. Müügiloa taotleja esitas käesoleva müügiloa taotluse toetuseks ühe uuringu, mis näitas diklofenakepolamiini tablettide bioekvivalentsust Flectori (diklofenakepolamiini) graanulitega suukaudse lahuse valmistamiseks tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ravimeid tühja kõhuga. Peale selle näitas võrdlev lahustuvusuuring pH 5,5 juures toimeaine kohest vabanemist nii uuritavast ravimist kui ka võrdlusravimist, mida kasutati lisatõendusena võrreldava imendumiskiiruse ja -määra kohta täis kõhu korral.

Diklofenaki (diklofenakepolamiini) 50 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2 vastab võrdlusravimile ja soovitat et: „... *tabletid tuleb neelata tervelt koos klaasi veega, eelistatavalt söögi ajal või pärast söömist. Ägeda haiguse korral on soovitatav võtta tablette enne sööki.*”

Ravimi vaidlustanud liikmesriigid väitsid, et toidu mõju maksimaalsele plasmakontsentratsioonile (C_{max}) võib diklofenaki korral olla ravimvormist sõltuv ja et olemasolevatel andmetel võib biosaadavuse võimalik erinevus (tulenevalt C_{max}-i vähenemisest kuni 70%) olla nii suur, et see muudab küsitavaks ravimi efektiivse ja ohutu kasutamise. Seda arvestades nõuti, et on vaja esitada täis kõhu tingimustes läbi viidud bioekvivalentsusuuringu tulemused, et välistada mis tahes mitte-bioekvivalentsuse risk täis kõhu korral. Et võimalik rahvatervise raske risk säilis, tegi viiteliikmesriik esildise inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmale (CMDh).

Järgnenud esildismenetluses ei saavutatud inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmas üksmeelt, sest ravimi vaidlustanud liikmesriigid jäid kindlaks oma arvamusele, et tegu on rahvatervise võimaliku raske riskiga. Seetõttu tegi kooskõlastusrühm artikli 29 lõike 4 kohase esildise inimravimite komiteele.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Müügiloa taotleja esitas ühe bioekvivalentsusuuringu andmed, milles diklofenakepolamiini tablette oli tervetel vabatahtlikel tühja kõhu tingimustes võrreldud Flectori graanulitega suukaudse lahuse valmistamiseks. Tegu oli nõuetekohaselt kavandatud ühe annusega avatud randomiseeritud 2 × 2 ristuuriga. Uuringus saavutati varem määratletud bioekvivalentsuse kriteeriumid nii C_{max}-i kui ka kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) osas. Tühja kõhu tingimustes läbi viidud võrdleva bioekvivalentsusuuringu tulemused näitasid, et uuritav ravim ja võrdlusravim olid kõigi farmakokineetiliste parameetrite osas bioekvivalentsed.

Samas ei esitanud müügiloa taotleja käesoleva taotluse toetuseks mingeid andmeid toidu mõju kohta uuritavale ja võrdlusravimile, eriti kui arvestada asjaolu, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 soovitataks diklofenakepolamiini tabletid neelata tervelt koos klaasi veega, eelistatavalt söögi ajal või pärast söömist.

Inimravimite komitee nõudel viis müügiloa taotleja läbi kirjanduse otsingu Medline'i ja Embase'i andmebaasidest. Kirjanduse otsingul ei leitud diklofenakepolamiini kohta mitte ühtegi uuringut, milles oleks hinnatud toidu mõju ravimi biosaadavusele. Diklofenaki naatriumi- ja kaaliumisoolade, samuti diklofenakhappe korral oli enamikus uuringutest täheldatud selget toidu mõju ravimi biosaadavusele.

Keskmine Cmax-i vähenemine ravimi võtmisel koos toiduga jäi nimetatud uuringutes vahemikku 21% kuni 69%. Andmed uuringusiseste võrdluste kohta täis ja tühja kõhu tingimustes on piiratud. Desjardins jt (2015)¹ täheldasid täis kõhu tingimustes võrreldes tühja kõhuga Cmax-i 60%-list vähenemist diklofenakhappe kapslite korral võrrelduna Cmax-i 43%-lise vähenemisega diklofenakkaaliumi tablettide korral. Chen jt (2015)² täheldasid täis kõhu tingimustes võrreldes tühja kõhuga Cmax-i 69%-list vähenemist puhverdatud diklofenakkaaliumi lahuse korral võrrelduna Cmax-i 28%-lise vähenemisega diklofenakkaaliumi tablettide korral.

Kokkuvõttes võimaldas müügiloo taotleja esitatud kirjanduse ülevaade toidu mõju ulatuse kohta diklofenaki imendumisele diklofenakitablettidest järeldada, et see põhjustas Cmax-i umbes 50%-lise vähenemise ja pikendas erineval määral maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aega (Tmax), ilma et süsteemne ekspositsioon oleks seejuures vähenenud. Arvestades kaalukaid tõendeid toidu suure mõju kohta nii Cmax-ile kui ka Tmax-ile, võib järeldada, et see mõju sõltub nii ravimi toimeainest kui ka ravimvormist.

Inimravimite komitee nõustus müügiloo taotlejaga, et toidu mõju diklofenaki Cmax-ile sõltub kirjanduse andmetel diklofenaki kaaliumi- ja naatriumisoolade ning diklofenakhappe kohta nii toimeainest kui ka ravimvormist.

Antud menetluse käigus küsiti ka farmakokineetika töörühma (PKWP) arvamust. Kokkuvõttes oli farmakokineetika töörühm arvamusel, et täis kõhu tingimustes on Cmax väga varieeruv; Cmax-i täis kõhu / tühja kõhu suhe oli erinevate ravimite korral vahemikus 26–73%, mistõttu ravimid, mis on bioekvivalentsed tühja kõhu tingimustes, ei pruugi olla bioekvivalentsed täis kõhu tingimustes, eriti erineva ravimvormi korral. Et diklofenakepolamiini tabletid ja võrdlusravimi diklofenakepolamiini graanulid suukaudse lahuse valmistamiseks on erinevad suukaudsed ravimvormid ning kuna kirjanduse andmed näitavad, et toidu mõju diklofenaki Cmax-ile ei sõltu mitte üksnes toimeainest, vaid ka ravimvormist, tuleb käesoleval juhul järeldada, et ravimid on bioekvivalentsed üksnes siis, kui bioekvivalentsus on tõendatud nii täis kõhu kui ka tühja kõhu tingimustes. Inimravimite komitee nõustus farmakokineetika töörühma arvamusel.

Inimravimite komitee kohtumisel esitas müügiloo taotleja oma seisukohad suuliste selgitustena. Müügiloo taotleja esitas kokkuvõtte tühja kõhu tingimustes läbi viidud bioekvivalentsusuuringust ja tegi ülevaate esitatud kirjanduse andmetest. Kuigi müügiloo taotleja väitis, et kirjanduse andmetel prognoosib bioekvivalentsuse puudumine tühja kõhu tingimustes läbi viidud bioekvivalentsusuuringus bioekvivalentsuse puudumist ka täis kõhu tingimustes, jäi inimravimite komitee arvamusel, et vastupidine väide, st et tühja kõhu tingimustes tõendatud bioekvivalentsus prognoosib bioekvivalentsust ka täis kõhu tingimustes, ei kehti, sest selle kohta puuduvad igasugused tõendid.

Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et diklofenakepolamiini tablettide bioekvivalentsus võrdlusravimiga diklofenakepolamiini graanulid suukaudse lahuse valmistamiseks ei ole käesolevas artikli 10 lõige 1 kohases müügiloo taotluses tõendatud, sest täis kõhu tingimustes läbi viidud bioekvivalentsusuuringu puudumise tõttu ei saa teha järeldust ravimite bioekvivalentsuse kohta. Sellest tulenevalt on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

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.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas teadet esildise kohta, mille algatas Ühendkuningriik direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt ning mille suhtes Prantsusmaa ja Slovakkia esitasid vastuväite, et müügiloo andmine võib oluliselt ohustada rahvatervist;
- inimravimite komitee vaatas läbi müügiloo taotleja esitatud andmed ravimi diklofenaki (Altergon) 50 mg tabletid müügiloo toetuseks;
- inimravimite komitee oli arvamisel, et käesoleval juhul tuleb diklofenaki 50 mg tablettide bioekvivalentsust võrdlusravimiga Flectori graanulid suukaudse lahuse valmistamiseks tõendada ka täis kõhu tingimustes läbi viidud bioekvivalentsusuuringuga, sest olemasoleva kirjanduse andmete kohaselt on toidu mõju diklofenaki C_{max}-ile erinevate ravimvormide korral erinev;
- seetõttu otsustas inimravimite komitee, et puuduvad kohased andmed, mis kinnitaksid diklofenaki 50 mg tablettide positiivset kasulikkuse ja riski suhet.

Sellest tulenevalt järeldas inimravimite komitee, et diklofenaki kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee mitte anda viiteliikmesriigis ja kaasatud liikmesriikides diklofenaki (Altergon) müügiluba.