

Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Taustatietoa

Diclofenac 50 mg -tabletit sisältävät diklofenaakkiepolamiinia, diklofenaakin suolaa, jota muodostuu diklofenaakkihapon ja tertiäärisen amiini-N-(2-hydroksietyyli)-pyrrolidiinin yhdistelmästä.

Diklofenaakki on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, joka estää prostaglandiinin synteesiä estämällä arakidonihapporeitin COX-1- ja COX-2-isoentsyymejä.

Diclofenac (epolamine) 50 mg immediate release tablets -valmisteen myyntilupahakemus toimitettiin direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti. Hakija toimitti myyntilupahakemuksen tueksi yhden tutkimuksen, jossa tutkittiin diklofenaakkiepolamiinitablettien ja (diklofenaakkiepolamiinia sisältävien) oraaliuosta varten tarkoitettujen Flector-rakeiden biologista samanarvoisuutta terveillä vapaaehtoisilla, jotka olivat paastonneet. Lisäksi toimitettiin vertaileva liukoisuustesti (pH 5,5), jossa osoitettiin, että vaikuttava aine vapautui testi- ja alkuperäisvalmisteesta välittömästi. Tämä testi tuki sitä, että valmisteiden imeytymisnopeus ja -määrä *in vivo* olivat verrannolliset, kun ne otettiin ruoan kanssa.

Diclofenac (epolamine) 50 mg immediate release tablets -valmisteen valmisteyhteenvedon 4.2 kohta on alkuperäisvalmisteen mukainen, ja siinä suositellaan, että *”...tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kanssa mieluiten aterian aikana tai sen jälkeen. Akuutissa kriisissä suositellaan, että tabletit otetaan ennen ateriaa.”*

Vastustavat EU:n jäsenvaltiot kuitenkin katsoivat, että diklofenaakin osalta lääke muodolla voi olla vaikutusta siihen, miten ruoka vaikuttaa C_{max}-arvoon, ja että saatavilla olevan näytön perusteella mahdollinen ero biologisessa samanarvoisuudessa (C_{max}-arvon pieneneminen jopa 70 prosentilla) saattaa olla niin suuri, että lääkkeen turvallinen ja tehokas käyttö vaarantuu. Tämän perusteella katsottiin, että on tehtävä tutkimus, jossa lääke otetaan ruoan kanssa, jotta voidaan sulkea pois kaikki biologiseen samanarvoisuuden puuttumiseen liittyvät riskit, kun lääke otetaan ruoan kanssa. Myös mahdollinen vakava kansanterveydellinen riski otettiin huomioon, ja viitejäsenvaltio siirsi asian käsittelyn CMDh:lle.

CMDh:n lausuntomenettelyn aikana ei päästy yksimielisyyteen, koska vastustavat EU:n jäsenvaltiot pysyivät kannassaan, jonka mukaan lääke saattaa aiheuttaa vakavan riskin kansanterveydelle. Tämän vuoksi CMDh siirsi asian lääkevalmistekomitealle 29 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntomenettelyn kautta.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Hakija toimitti tietoa yhdestä diklofenaakkiepolamiinitablettien ja oraaliuosta varten tarkoitettujen Flector-rakeiden biologista samanarvoisuutta käsittelevästä tutkimuksesta, joka oli tehty paastonneilla terveillä vapaaehtoisilla. Tässä avoimessa satunnaistetussa 2x2-vertailututkimuksessa käytettiin kerta-annosta, ja tutkimuksen rakennetta pidettiin hyväksyttävänä. Ennalta määritetyt biologisen samanarvoisuuden kriteerit täyttyivät sekä C_{max}- että AUC-arvon osalta. Paasto-olosuhteissa tehdyn vertailevan biologisen hyötyosuustutkimuksen tulokset osoittivat, että alkuperäis- ja testivalmisteet olivat biologisesti samanarvoisia kaikkien farmakokineettisten parametrien osalta.

Tämän hakemuksen tueksi ei kuitenkaan toimitettu sellaisia tietoja, jotka olisivat osoittaneet ruoan vaikutuksen testi- ja alkuperäisvalmisteeseen; valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 on nimittäin suositus, jonka mukaan diklofenaakkiepolamiinitabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kanssa mieluiten aterian aikana tai sen jälkeen.

Lääkevalmistekomitean pyynnöstä hakija teki kirjallisuushaun Medline- ja Embase-tietokannoista. Diklofenaakkiepolamiinista ei löytynyt ruoan vaikutusta käsittelevää tutkimusta. Natrium- ja

kaliumsuolan sekä hapon yhteydessä ruoan vaikutus on selvä useimmissa tutkimuksissa. Kun lääke otettiin ruoan kanssa, Cmax-arvo pieneni keskimäärin 21–69 prosenttia. Saatavilla on myös harvoja tutkimuksensisäisiä vertailuja. Desjardinsin ja muiden (2015)¹ mukaan diklofenaakkihappokapselin osalta Cmax-arvo pieneni 60 prosenttia, kun taas kaliumtabletin osalta se pieneni 43 prosenttia, kun lääke otettiin ruoan kanssa vs. tyhjään mahaan. Chen ja muut (2015)² raportoivat, että puskuroidun kaliumliuoksen yhteydessä Cmax-arvo pieneni 69 prosenttia verrattuna siihen, että kaliumtablettia käytettäessä se pieneni 28 prosenttia, kun lääke otettiin ruoan kanssa vs. tyhjään mahaan.

Kun tästä hakijan tekemästä kirjallisuuskatsauksesta tehdään yhteenveto siitä, missä määrin ruoka vaikuttaa välittömästi vapautuvien diklofenaakkivalmisteiden imeytymisnopeuteen, voidaan päätellä, että Cmax-arvo pieneni keskimäärin 50 prosenttia ja että myös Tmax-arvossa ilmeni erilaisia viiveitä. Systeemisen altistumisen määrä ei kuitenkaan muuttunut. Koska näyttö ruoan vaikutuksesta sekä Cmax- että Tmax-arvoihin on vahva, tämän vaikutuksen katsotaan liittyvän sekä lääkeaineeseen että lääkkeen koostumukseen.

Lääkevalmistekomitea oli samaa mieltä hakijan kanssa siitä, että kalium- ja natriumsuoloja ja happoa käsittelevän kirjallisuuskatsauksen perusteella ruoan vaikutus diklofenaakin Cmax-arvoon liittyy sekä lääkeaineeseen että koostumukseen.

Tämän menettelyn aikana pyydettiin neuvoa myös farmakokineettiseltä työryhmältä. Työryhmä katsoi, että kun lääke otetaan ruoan kanssa, Cmax-arvo vaihtelee suuresti, sillä Cmax-arvo (ruoan kanssa / tyhjään mahaan otettu lääke) vaihteli 26–73 prosenttia eri koostumusten välillä, ja että koostumukset, jotka ovat biologisesti samanarvoisia, kun lääke otetaan tyhjään mahaan, eivät välttämättä ole sitä, kun lääke otetaan ruoan kanssa etenkin, jos annostus on eri. Koska diklofenaakkiepolamiinitabletit ja alkuperäisvalmiste, liuosta varten tarkoitetut diklofenaakkiepolamiinirakeet, ovat erilaisia suun kautta otettavia lääkevalmisteita ja koska kirjallisuustiedot osoittavat, että ruoan vaikutus diklofenaakin Cmax-arvoon ei liity pelkästään lääkeaineeseen vaan myös lääkemuotoon, päätelmiä biologisesta samanarvoisuudesta voidaan tehdä vain, jos se osoitetaan sekä silloin, kun lääke otetaan ruoan kanssa, että silloin, kun lääke otetaan tyhjään mahaan. Lääkevalmistekomitea hyväksyi farmakokineettisen työryhmän neuvon.

Hakija esitti näkemyksensä suullisessa kuulemisessa lääkevalmistekomitean kokouksen aikana. Kokouksessa esitettiin tiivistelmä biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta, jossa lääke otettiin tyhjään mahaan, ja katsaus toimitettuun kirjallisuuteen. Vaikka hakija väitti, että se, ettei biologista samanarvoisuutta pystytty osoittamaan, kun lääke otettiin tyhjään mahaan, viittaa toimitetun kirjallisuuden mukaan siihen, että sitä ei pystytty osoittamaan myöskään silloin, kun lääke otetaan ruoan kanssa, lääkevalmistekomitea katsoi, että päinvastainen väite (ts. että biologinen samanarvoisuus silloin, kun lääke otetaan tyhjään mahaan, viittaisi siihen, että lääke olisi biologisesti samanarvoinen myös ruoan kanssa otettuna) ei päde ilman sitä tukevaa näyttöä.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että diklofenaakkiepolamiinitablettien ja alkuperäisvalmisteen, liuosta varten tarkoitettujen diklofenaakkiepolamiinirakeiden, välistä biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu tässä 10 artiklan 1 kohdan mukaisessa myyntilupahakemuksessa, koska biologisesta samanarvoisuudesta ei voida tehdä päätelmiä ilman biologisen samanarvoisuuden tutkimusta, jossa lääke otetaan ruoan kanssa. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että hyöty-riskisuhde on kielteinen.

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.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea otti huomioon Yhdistyneen kuningaskunnan direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan nojalla toimittaman ilmoituksen lausuntomenettelystä, jota Ranska ja Slovakia vastustivat toteamalla, että kyseessä oli mahdollinen vakava kansanterveyteen kohdistuva riski.
- Komitea arvioi tiedot, jotka hakija toimitti tämän Diclofenac (Altergon) 50 mg tablets -lääkevalmisteen tueksi.
- Komitea katsoi, että Diclofenac 50 mg -tablettien ja alkuperäisvalmisteen eli oraaliuokseen tarkoitettujen Flector-rakeiden välinen biologinen samanarvoisuus on osoitettava myös, kun nämä lääkkeet otetaan ruoan kanssa, koska saatavilla oleva kirjallisuus osoittaa, että lääkemuodoltaan erilaisten diklofenaakkivalmisteiden C_{max}-arvo muuttuu vaihtelevasti, kun lääke otetaan ruoan kanssa.
- Näin ollen komitea katsoi, että tietoja on liian vähän, jotta Diclofenac 50 mg tablets -lääkevalmisteen hyöty-riskisuhteen voitaisiin katsoa olevan myönteinen.

Komitea siis katsoi, että Diclofenac-valmisteen hyöty-riskisuhde ei ole suotuista.

Siksi komitea suosittelee, että Diclofenac (Altergon) -valmisteen myyntilupa evätään viitejäsenvaltiossa ja asianosaisissa jäsenvaltioissa.