

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Osnovne informacije

Tablete Diclofenac 50 mg sadrže diklofenak epolamin, sol diklofenaka nastalu kombinacijom kiseline diklofenaka s terciarnim aminom N-(2-hidroksietil)-pirolidin. Diklofenak je nesteroidni protuupalni lijek (NSAID) koji inhibira sintezu prostaglandina putem inhibicije izoenzima COX-1 i COX-2 na putu arahidonske kiseline.

Zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Diclofenac (epolamin) 50 mg s trenutačnim otpuštanjem podnesen je u skladu s člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ. U prilog zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet lijeka podnositelj zahtjeva podnio je jedno ispitivanje koje pokazuje bioekvivalenciju tableta diklofenak epolamin s granulama Flector (diklofenak epolamin) za oralnu otopinu u zdravih dobrovoljaca u stanju gladovanja. Osim toga, ispitivanje komparativne otopine pri pH od 5,5 ukazalo je na trenutačno otpuštanje iz ispitivanog i referentnog lijeka, koji se upotrijebio radi potpore komparativnoj brzini i opsegu apsorpcije *in vivo* u stanju sitosti.

Odjeljak 4.2. predloženog sažetka opisa svojstava lijeka za tablete Diclofenac (epolamin) 50 mg s trenutačnim otpuštanjem u skladu je s referentnim lijekom te se u njemu preporučuje sljedeće:

„...tablete treba progutati cijele uz čašu vode, po mogućnosti tijekom ili nakon obroka. U slučaju akutne krize, preporučuje se da se tablete uzimaju prije jela.“

Međutim, države članice EU-a koje su podnijele prigovor tvrdile su da učinak hrane na najveću koncentraciju lijeka (C_{max}) može ovisiti o formulaciji u slučaju diklofenaka te da na temelju dostupnih dokaza potencijalna razlika u bioraspoloživosti (smanjenje najveće koncentracije lijeka do 70 %) može doseći tako visoku razinu da ugrozi sigurnu i učinkovitu uporabu lijeka. Uzevši to u obzir, istaknuto je da se treba zatražiti ispitivanje u stanju sitosti kako bi se isključila mogućnost rizika od bio(ne)ekvivalencije u uvjetima sitosti. Ostao je problem potencijalnog ozbiljnog rizika za javno zdravstvo (PSRPH), a postupak je CMDh-u uputila referentna država članica.

Tijekom postupka upućivanja CMDh-u koji je uslijedio nije postignut konsenzus jer su države članice koje su uložile prigovor ostale pri svom prigovoru, smatrajući da lijek predstavlja potencijalno ozbiljan rizik za javno zdravstvo. Zbog toga je CMDh predmet uputio CHMP-u u okviru postupka upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Podnositelj zahtjeva dostavio je podatke iz jednog ispitivanja bioekvivalencije tableta diklofenak epolamina s granulama Flector za oralnu otopinu u zdravih dobrovoljaca u stanju gladovanja. To je bilo jednodozno otvoreno randomizirano unakrsno ispitivanje s prihvatljivim planom izvedbe. Unaprijed utvrđeni kriteriji za bioekvivalenciju bili su ispunjeni za C_{max} i AUC. Rezultati komparativnog ispitivanja bioraspoloživosti u stanju gladovanja pokazuju bioekvivalenciju između referentnog i ispitivanog lijeka za sve farmakokinetičke parametre.

Međutim, nisu dostavljeni nikakvi podaci koji bi pokazali utjecaj hrane u usporedbi ispitivanog i referentnog lijeka i išli u korist ovog zahtjeva, uzevši u obzir da je preporuka u sažetku opisa svojstava lijeka u poglavlju 4.2. da tablete diklofenak epolamin treba progutati cijele uz čašu vode, po mogućnosti tijekom ili nakon obroka.

Kao što je CHMP zatražio, podnositelj zahtjeva također je proveo pretraživanje bibliografije u bazama podataka Medline i Embase. Nije pronađeno nijedno ispitivanje o utjecaju hrane na diklofenak epolamin. Za natrijevu i kalijevu sol te kiselinu učinak hrane očit je u većini ispitivanja. Prosječno smanjenje vrijednosti C_{max} promatrano s hranom u rasponu je od 21 % do 69 %. Dostupne su

ograničene usporedbe u okviru ispitivanja. Prema razmatranjima Desjardinsa i drugih (2015.)¹, došlo je do smanjenja od 60 % za Cmax za kapsule kiseline diklofenaka, u odnosu na smanjenje od 43 % za Cmax za tablete kalija u stanju sitosti naspram stanja gladovanja. Chen i drugi (2015.)² izvijestili su o smanjenju od 69 % za Cmax za ublaženu otopinu kalija naspram smanjenja od 28 % za tablete kalija u stanju sitosti naspram stanja gladovanja.

Ukratko, ovaj pregled literature podnositelja zahtjeva o razmjerima učinka hrane na brzinu apsorpcije s formulacijama diklofenaka s trenutačnim otpuštanjem omogućio je da se dođe do zaključka da je postignuto prosječno smanjenje od 50 % za Cmax i različite odgode za Tmax bez ikakvih gubitaka u količini sustavne izloženosti. S obzirom na snažne dokaze o učinku hrane na Cmax i Tmax, zaključeno je da taj učinak ovisi o ljekovitoj tvari i formulaciji.

CHMP se složio s podnositeljem zahtjeva da učinak hrane na Cmax diklofenaka ovisi o djelatnoj tvari i formulaciji, na temelju pregleda literature, koja uključuje kalijeve i natrijeve soli te kiselinu.

Tijekom ovog postupka tražio se i savjet Radne skupine za farmakokinetiku (PKWP). Ukratko, stajalište PKWP-a bilo je da je u uvjetima sitosti Cmax vrlo promjenjiv. Omjer Cmax na pun/prazan želudac bio je u rasponu od 26 – 73 % za različite formulacije, a formulacije koje su bioekvivalentne u stanju gladovanja ne moraju biti bioekvivalentne u stanju sitosti, posebice ako se razlikuje način doziranja. Stoga, budući da su tablete diklofenak epolamin i granule referentnog lijeka diklofenak epolamin za otopinu različite oralne farmaceutske formulacije i budući da podaci u literaturi pokazuju da učinak hrane na Cmax diklofenaka ne ovisi samo o djelatnoj tvari nego i o formulaciji, u ovom slučaju bioekvivalencija se može potvrditi samo ako je bioekvivalencija dokazana u uvjetima sitosti i gladovanja. CHMP je prihvatio savjet PKWP-a.

Tijekom sastanka CHMP-a podnositelj zahtjeva predstavio je svoj stav u usmenom obrazloženju. Predstavljen je sažetak ispitivanja bioekvivalencije u stanju gladovanja, kao i podneseni pregled literature. Iako je podnositelj zahtjeva tvrdio da nepostojanje bioekvivalencije u stanju gladovanja pretkazuje nepostojanje bioekvivalencije u stanju sitosti, na temelju podnesene literature, CHMP je smatrao da obrnuta tvrdnja ne može biti potvrđena, odnosno da bioekvivalencija u stanju gladovanja pretkazuje bioekvivalenciju u stanju sitosti, bez ikakvog dokaza koji bi to podržao.

Stoga CHMP smatra da bioekvivalencija tableta diklofenak epolamin i granula referentnog lijeka diklofenak epolamin za otopinu nije dokazana za ovaj zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet iz članka 10. stavka 1. jer se bioekvivalencija ne može potvrditi bez ispitivanja bioekvivalencije u stanju sitosti. Dakle, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika negativan.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio obavijest o postupku upućivanja koji je pokrenula Ujedinjena Kraljevina u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ. Francuska i Slovačka smatrale su da davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet predstavlja potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje;
- Odbor je pregledao podatke koje je dostavio podnositelj zahtjeva u prilog ovom lijeku, tj. tabletama Diclofenac (Altergon) 50 mg ;

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.

- Odbor je mišljenja da se u ovom slučaju bioekvivalencija tableta Diclofenac 50 mg i granula referentnog lijeka Flector za oralnu otopinu treba dokazati i u uvjetima sitosti uzimajući u obzir dostupnu literaturu koja pokazuje da je učinak na Cmax različitih formulacija diklofenaka različit u uvjetima sitosti;
- Odbor je stoga zaključio da postoji manjak odgovarajućih podataka koji bi išli u prilog pozitivnom omjeru koristi i rizika ovog lijeka, tj. tableta Diclofenac 50 mg.

Slijedom toga, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Diclofenac nije povoljan.

Stoga Odbor predlaže odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka Diclofenac (Altergon) u promet u referentnim državama članicama i državama članicama sudionicama u postupku.