

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Háttér-információ

A Diclofenac 50 mg tabletta diklofenák epolamint tartalmaz, amely a diklofenák sója, amelyet a diklofénsav és a tercier amin N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin kombinációja alkot. A diklofenák egy nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID), amely a prosztaglandin szintézist gátolja az arachidonsav útvonal COX-1 és a COX-2 izoenzimeinek gátlásán keresztül.

A Diclofenac (epolamine) 50 mg azonnal oldódó tabletta forgalomba hozatali engedély iránti kérelme a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése szerinti került benyújtásra. A kérelmező egy vizsgálatot nyújtott be a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem alátámasztására, amely egészséges önkénteseknek éhgyomri állapotban adott diklofenák epolamin tabletták és a Flector (diklofenák epolamin) szájon át adandó oldat készítéséhez szolgáló granulátum biológiai egyenértékűségét igazolja. Továbbá összehasonlító kioldódási vizsgálatok 5,5 pH környezetben a hatóanyag azonnali felszabadulását mutatták a vizsgált és a referencia-készítmény esetében is, ami az *in vivo* étkezést követő állapotban összehasonlítható mértékű és arányú felszívódást volt hivatott igazolni.

A Diclofenac (epolamine) 50 mg azonnal oldódó tabletta javasolt alkalmazási előírásának 4.2 pontja összhangban van a referencia készítményével, és a következőket javasolja: *„... a tablettákat egészben, egy pohár vízzel javasolt bevenni, lehetőleg étkezés közben vagy után. Vészes esetben javasolt a tablettákat étkezés előtt bevenni.”*

A kifogást benyújtó EU tagállamok szerint ellenben a táplálék hatása a C_{max} értékre formulálás-függő lehet a diklofenák esetében, és a rendelkezésre álló bizonyítékok szerint a biológiai egyenértékűség lehetséges különbsége (akár 70%-os C_{max} csökkenés) olyan mértékű lehet, ami már megakadályozza a gyógyszer biztonságos és hatásos alkalmazását. A fentiekre tekintettel amellet érveltek, hogy egy étkezést követő vizsgálat elvégzését kell kérni annak érdekében, hogy a biológiai egyenértékűség hiányát ki lehessen zárni étkezést követő állapotban is. A potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat (PSRPH) aggálya továbbra is fennáll, és az eljárást az RMS (referencia tagállam) beterjesztette a CMDh (közös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - emberi felhasználásra szánt gyógyszerek) részére.

Az ezt követő CMDh beterjesztési eljárás során nem tudtak konszenzust elérni, mivel a kifogással élő EU tagállamok fenntartották a kifogást, amelyről úgy gondolták, hogy potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelent. Ezért a CMDh a 29. cikk (4) bekezdése szerinti beterjesztési eljárás keretében a CHMP elé terjesztette az ügyet.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A kérelmező egy a diklofenák epolamin tablettára és a Flector szájon át adandó oldat készítésére alkalmas granulátumra vonatkozó, éhgyomri állapotban lévő egészséges önkéntesek esetében végzett biológiai egyenértékűség vizsgálat adatait nyújtotta be. Ez egy elfogadható tervezésű egyadagos, nyílt, randomizált, 2x2 keresztezett vizsgálat volt. A biológiai egyenértékűség előre meghatározott kritériumai a C_{max} és az AUC esetében is teljesültek. Az éhgyomri állapotban végzett összehasonlító biológiai hozzáférhetőség vizsgálat eredményei alapján minden farmakokinetikai paraméter tekintetében biológiai egyenértékűség állapítható meg a vizsgált és a referencia-készítmény között.

Nem nyújtottak be viszont olyan adatokat a kérelem alátámasztására, amelyek az étel hatását vizsgálnák a vizsgált és a referencia-készítményre, tekintve, hogy az alkalmazási előírás 4.2 pontja szerint a Diclofenac epolamine tablettákat egészben, egy pohár vízzel javasolt bevenni, lehetőleg étkezés közben vagy után.

A CHMP kérésének megfelelően a kérelmező szakirodalmi kutatást is végzett a Medline és Embase adatbázisokban. Nem volt a Diclofenac epolamine-t érintő étel hatás vizsgálat. Nátrium- és káliumsókkal, valamint savval kapcsolatban az étel hatása a legtöbb vizsgálatban nyilvánvaló. A megfigyelt átlagos Cmax csökkenés étel esetében 21% és 69% között van. Korlátozott tanulmányon belüli összehasonlítások rendelkezésre állnak. Desjardins et al (2015)¹ szerint az étkezés utáni értékekben az éhgyomrihoz képest 60%-os Cmax csökkenés volt megfigyelhető a diklofenák sav kapszulák esetében, míg a kálium tabletta esetében ez 43%-os Cmax csökkenés volt. Chen et al (2015)² az étkezés utáni és az éhgyomri állapot között 69%-os csökkenést mutatott ki a Cmax értékben pufferált kálium oldatban, míg 28%-os csökkenést a kálium tabletta esetében.

Összefoglalva, ez a kérelmező által az étel hatásának az azonnal felszabaduló gyógyszerformájú diklofenák felszívódásra való hatásáról készített szakirodalmi áttekintés arra engedett következtetni, hogy ez átlagosan 50%-os csökkenést okoz a Cmax értékben és változó késést okoz a tmax-ban, a szisztémás kitettségekben való bármilyen veszteség nélkül. Az étel hatásának a Cmax-ra és a tmax-ra való hatásának erős bizonyítékai alapján ez a hatás mind hatóanyag, mind pedig formulálás függő.

A kálium és nátrium sókat, valamint a savat érintő szakirodalom áttekintése alapján a CHMP egyetért a kérelmezővel abban, hogy az étel hatása a diklofenák Cmax értékére mind hatóanyag, mind pedig formulálás függő.

Az eljárás során a PKWP tanácsát szintén kikérték. Összefoglalva, a PKWP szerint étkezést követően a Cmax nagyon változó; az étkezés előtti/étkezést követő Cmax arány 26-73% között változott a különböző gyógyszerformákban, és lehet, hogy azok a gyógyszerformák, amelyek biológiai egyenértékűek, éhgyomri állapotban nem lesznek biológiai egyenértékűek étkezést követően, különösen ha eltérő a dózisforma. Ezért, mivel a Diclofenac epolamine tabletták és a referencia készítmény, az oldat készítésére szolgáló diklofenák epolamin granulátumok különböző szájon át adandó gyógyszerészeti készítmények, és mivel a szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy az étel hatása a diklofenák Cmax értékére nem csak a hatóanyagtól, de a gyógyszerformától is függ, ezért ebben az esetben a biológiai egyenértékűséget csak akkor lehet megállapítani, ha a biológiai egyenértékűség mind éhgyomri, mind étkezés utáni állapotban is megállapításra került. A CHMP jóváhagyta a PKWP tanácsát.

A CHMP találkozáson a kérelmező szóban mutatta be az érveit. Bemutatták az éhgyomri állapotra vonatkozó biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményét, valamint a szakirodalmi áttekintés is benyújtásra került. Bár a kérelmező szerint a szakirodalom áttekintése szerint az éhgyomri állapotban a biológiai egyenértékűség hiánya előrejelzi az étkezés utáni állapot biológiai egyenértékűségének hiányát, a CHMP szerint a fordított érvelés, azaz, hogy az éhgyomri állapot a biológiai egyenértékűséget előjelezné az étkezés utáni állapot biológiai egyenértékűségét, ebben az esetben nem állja meg a helyét.

Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Diclofenac epolamine tabletták és referencia készítmény, az oldat készítésére szolgáló diklofenák epolamin granulátumok biológiai egyenértékűsége nem igazolt a 10. cikk (1) bekezdés szerinti forgalomba hozatali engedély iránti kérelem szempontjából, mivel a biológiai egyenértékűség nem állapítható meg az étkezést követő állapotra elvégzett biológiai egyenértékűség vizsgálat nélkül. Ezért a CHMP álláspontja szerint a előny-kockázat profil negatív.

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.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az Egyesült Királyság által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést, amelyben Franciaország és Szlovákia olyan kifogásokat emelt, amelyekről úgy vélték, hogy potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot vetnek fel;
- A bizottság áttekintette a kérelmező által az adott gyógyszer, a Diclofenac (Altergon) 50 mg tabletta támogatására benyújtott adatokat;
- A bizottság szerint ebben az ügyben a Diclofenac 50 mg tablettára és a referencia készítményre, a Flector szájon át adandó oldat készítésére alkalmas granulátumra vonatkozó biológiai egyenértékűséget étkezést követő állapotban is igazolni kell, figyelembe véve, hogy a szakirodalom szerint a különbözőképpen formulált diklofenák gyógyszerek C_{max} értéke az étkezést követő állapotban különbözőképpen változik.
- A bizottság ezért megállapította, hogy a Diclofenac 50 mg tabletta készítmény pozitív előny-kockázat profilját támogató megfelelő adatok hiányoznak.

Ennek következtében a bizottság megállapította, hogy a Diclofenac előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a bizottság javasolja a referencia- és az érintett tagállamokban a Diclofenac (Altergon) forgalomba hozatali engedélyének elutasítását.