

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Informazioni generali

Diclofenac 50 mg compresse contiene diclofenac epolamina, un sale di diclofenac, formato dalla combinazione di diclofenac acido con l'ammina terziaria N-(2-idrossietil)-pirrolidina. Diclofenac è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) che inibisce la sintesi delle prostaglandine mediante il blocco di entrambi gli isoenzimi COX-1 e COX-2 legati al metabolismo dell'acido arachidonico.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Diclofenac (epolamina) in compresse da 50 mg a rilascio immediato è stata presentata a norma dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE. A supporto di tale domanda di autorizzazione, il richiedente ha allegato uno studio che dimostra, in volontari sani a digiuno, la bioequivalenza delle compresse di diclofenac epolamina rispetto a Flector (diclofenac epolamina) granulato per soluzione orale. Inoltre, il test di dissoluzione comparativa a un valore di pH 5,5 ha dimostrato il rilascio immediato del medicinale in esame e di quello di riferimento, per confermare la corrispettiva percentuale e l'entità di assorbimento *in vivo* a stomaco pieno.

La sezione 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto per Diclofenac (epolamina) in compresse da 50 mg a rilascio immediato è in linea con quella relativa al prodotto di riferimento e raccomanda quanto segue: *"(...) le compresse devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua, preferibilmente durante o dopo i pasti. In caso di crisi acuta, si raccomanda di assumere le compresse prima dei pasti."*

Tuttavia, a detta degli Stati membri dell'UE dissenzienti, nel caso di diclofenac l'effetto dell'assunzione di cibo sulla C_{max} può dipendere dalla formulazione e, secondo i dati a disposizione, la differenza potenziale in termini di biodisponibilità (con una riduzione della C_{max} fino al 70%) può raggiungere un livello tanto elevato da compromettere l'utilizzo sicuro ed efficace del medicinale. Ciò considerato, è stato ritenuto necessario richiedere uno studio in condizioni di stomaco pieno, al fine di escludere qualsiasi rischio di non-bioequivalenza in tali condizioni. I timori di un potenziale rischio grave per la salute pubblica non sono stati fugati e la procedura è stata deferita dallo Stato membro di riferimento al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh).

Durante la procedura di deferimento al CMDh che ne è conseguita, non è stato possibile raggiungere un consenso in quanto gli Stati membri dissenzienti hanno mantenuto le loro obiezioni relative a un potenziale rischio grave per la salute pubblica. Il CMDh ha quindi deferito la questione al CHMP mediante una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Il richiedente ha trasmesso i dati di uno studio, condotto su volontari sani a digiuno, che dimostra la bioequivalenza delle compresse di diclofenac epolamina rispetto a Flector granulato per soluzione orale. Si trattava di uno studio incrociato a dose singola in aperto, randomizzato 2x2 e dal disegno accettabile. I criteri predefiniti di bioequivalenza sono stati soddisfatti sia per quanto concerne la C_{max} che per l'AUC. I risultati dello studio comparato sulla biodisponibilità in condizioni di digiuno dimostrano la bioequivalenza tra il prodotto di riferimento e quello in esame per tutti i parametri farmacocinetici.

Tuttavia, a supporto della domanda non sono stati presentati dati che dimostrino l'effetto dell'assunzione di cibo per il prodotto in esame e per quello di riferimento dal momento che, in base alla raccomandazione di cui alla sezione 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, le compresse di Diclofenac epolamina devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua, preferibilmente durante o dopo i pasti.

Come ha richiesto il CHMP, il richiedente ha anche eseguito una ricerca bibliografica nelle banche dati Medline ed Embase. Non è stato individuato alcuno studio sugli effetti del cibo con Diclofenac epolamina. La maggior parte degli studi evidenzia un effetto evidente del cibo per quanto riguarda i sali di sodio e di potassio e il relativo acido. In media, la riduzione della C_{max} riscontrata in presenza di cibo varia dal 21% al 69%. Sono disponibili confronti limitati all'ambito degli studi. Secondo Desjardins et al (2015)¹, si è verificata una diminuzione della C_{max} pari al 60% per una capsula di diclofenac acido contro una riduzione della C_{max} del 43% per una compressa di potassio nel confronto tra la condizione di stomaco pieno e quella di digiuno. Chen et al (2015)² hanno segnalato una diminuzione della C_{max} del 69% per una soluzione tampone di potassio contro un calo del 28% per una compressa di potassio confrontando la condizione di stomaco pieno con quella di digiuno.

In sintesi, grazie all'esame della letteratura scientifica da parte del richiedente in merito all'entità degli effetti del cibo sul tasso di assorbimento per le formulazioni a rilascio immediato di diclofenac, si può concludere che è stata raggiunta in media una riduzione della C_{max} pari al 50% e sono stati riscontrati vari ritardi nel t_{max} senza che si sia ridotta in alcun modo l'esposizione sistemica. Essendo ampiamente dimostrato l'effetto dell'assunzione di cibo sulla C_{max} e sul T_{max}, se ne conclude che tale effetto dipende sia dal principio attivo che dalla formulazione.

Su tale conclusione il CHMP si è dichiarato d'accordo con il richiedente sulla base dell'esame della letteratura scientifica, comprendente i sali di potassio e di sodio, nonché il relativo acido.

Durante questa procedura è stato richiesto anche il parere del gruppo di lavoro sulla farmacocinetica (PKWP). In sintesi, il PKWP è dell'idea che, in condizioni di stomaco pieno, la C_{max} sia estremamente mutevole; il tasso di assorbimento (C_{max}) a stomaco pieno/a digiuno variava dal 26% al 73% per le diverse formulazioni; è possibile che talune formulazioni bioequivalenti in condizioni di digiuno non siano bioequivalenti in condizioni di stomaco pieno, soprattutto se il dosaggio è differente. Dunque, poiché le compresse di Diclofenac epolamina e il prodotto di riferimento (diclofenac epolamina granulato per soluzione) costituiscono formulazioni farmaceutiche orali diverse e i dati della letteratura dimostrano che l'effetto dell'assunzione di cibo sulla C_{max} del diclofenac non dipende soltanto dal principio attivo ma anche dalla formulazione, in tal caso si può concludere che il prodotto è bioequivalente soltanto se la bioequivalenza è dimostrata in condizioni sia di stomaco pieno che di digiuno. Il CHMP ha approvato il parere del PKWP.

Durante la riunione del CHMP il richiedente ha esposto il proprio parere nell'ambito di una spiegazione orale, presentando una sintesi dello studio di bioequivalenza in condizioni di digiuno e un esame della letteratura scientifica. Benché il richiedente sostenesse che, sulla base della letteratura presentata, dalla non-bioequivalenza in condizioni di digiuno si possa dedurre la non-bioequivalenza in condizioni di stomaco pieno, il CHMP era del parere che, in mancanza di prove a supporto, non sia possibile sostenere l'affermazione inversa, ossia che la bioequivalenza in stato di digiuno comporti la bioequivalenza in condizioni di stomaco pieno.

Il CHMP ritiene dunque che la bioequivalenza tra le compresse di Diclofenac epolamina e il prodotto di riferimento (diclofenac epolamina granulato per soluzione) non sia stata dimostrata ai fini di questa domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 10, paragrafo 1, in quanto la bioequivalenza non può essere dedotta in assenza di un relativo studio in condizioni di stomaco pieno. Pertanto il CHMP è del parere che il rapporto beneficio/rischio sia negativo.

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.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il comitato ha preso in esame la notifica del deferimento avviato dal Regno Unito ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, in cui Francia e Slovacchia hanno sollevato obiezioni che sono state ritenute un potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il comitato ha riesaminato i dati presentati dal richiedente a supporto di questo particolare medicinale, Diclofenac (Altergon) 50 mg compresse;
- il comitato era del parere che, nel caso in questione, la bioequivalenza tra Diclofenac 50 mg compresse e il prodotto di riferimento (Flector granulato per soluzione orale) debba essere dimostrata anche in condizioni di stomaco pieno, in base alla letteratura disponibile attestante che l'effetto dell'assunzione di cibo sulla Cmax varia a seconda della formulazione di diclofenac;
- il comitato ha quindi concluso che mancano dati opportuni sufficienti per sostenere che il rapporto beneficio-rischio di questo medicinale, Diclofenac 50 mg compresse, sia positivo.

Di conseguenza, il comitato ritiene che tale rapporto non sia favorevole per Diclofenac.

Il comitato raccomanda perciò il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Diclofenac (Altergon) nello Stato membro di riferimento e in quelli interessati.