

II priedas

Mokslinēs išvados

Mokslinės išvados

Bendroji informacija

Diclofenac 50 mg tablečių sudėtyje yra diklofenako epolamino – diklofenako druskos, kuri susidaro diklofenamo rūgščiai susijungus su tretiniu aminu N–(2-hidroksietil)-pirolidinu. Diklofenakas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU), kuris slopina prostaglandinų sintezę slopindamas izofermentus COX-1 ir COX-2 arachidono rūgšties reakcijų sekoje.

Paraiška gauti Diclofenac (epolamino) 50 mg greito atpalaidavimo tablečių registracijos pažymėjimą buvo pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi. Kartu su šia paraiška pareiškėjas pateikė vieno tyrimo, kuriuo įrodyta, kad diklofenako epolamino tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos Flector (diklofenako epolamino) granulėms geriamajam tirpalui ruošti, kai šiuos vaistus tuščiu skrandžiu vartojo sveiki savanoriai, duomenis. Be to, palyginamasis tirpumo bandymas naudojant pH 5.5 terpę įrodė, kad veiklioji medžiaga greitai išsiskiria iš tiriamojo ir iš referencinio preparato; šiais duomenimis siekta patvirtinti, kad pavalgius šių vaistų *in vivo* absorbcijos greitis ir lygis yra panašūs.

Diclofenac (epolamino) 50 mg greito atpalaidavimo tablečių vertinimui pateiktos preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje nurodyta informacija atitinka referencinio preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamą informaciją; joje rekomenduojama: „...tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant stikline vandens, geriau valgio metu arba pavalgius. Ūmios krizės atveju tabletę rekomenduojama išgerti prieš valgį.“

Vis dėlto prieštaraujančios ES valstybės narės argumentavo, kad maisto poveikis diklofenako C_{max} gali priklausyti nuo vaistinio preparato farmacinės formos ir kad iš turimų duomenų matyti, jog galimas biologinio įsisavinamumo skirtumas gali būti toks didelis (C_{max} gali būti iki 70 proc. mažesnė), kad tai gali kelti grėsmę saugiam ir veiksmingam vaisto vartojimui. Atsižvelgiant į tai, buvo įrodinėjama, jog būtina pareikalauti, kad būtų atliktas pavalgius vartojamo vaisto tyrimas, kad būtų galima atmesti bet kokią pavalgius vartojamo vaisto biologinio neekvivalentiškumo riziką. Galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimas nebuvo išspręstas, todėl referencinė valstybė narė perdavė procedūrą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)).

Vėliau įvykusios kreipimosi į CMD(h) procedūros metu valstybėms narėms nepavyko susitarti, nes prieštaraujančios ES valstybės narės nepakeitė savo nuomonės dėl išreikštų prieštaravimų, o iškelti klausimai buvo įvertinti kaip keliantys rimtą pavojų visuomenės sveikatai. Todėl CMD(h) perdavė šį klausimą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), vadovaudamasi 29 straipsnio 4 dalyje numatyta kreipimosi procedūra.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Pareiškėjas pateikė vieno diklofenako epolamino tablečių biologinio ekvivalentiškumo Flector granulėms geriamajam tirpalui ruošti tyrimo duomenis; tyrimo metu sveiki savanoriai vaistus vartojo tuščiu skrandžiu. Tai buvo tinkamai suplanuotas vienos dozės, atviras, atsitiktinių imčių, 2x2 modelio kryžminis tyrimas. Iš anksto apibrėžti biologinio ekvivalentiškumo kriterijai buvo patenkinti (tiek pagal C_{max}, tiek pagal AUC). Palyginamojo biologinio ekvivalentiškumo tyrimo, kuris buvo atliktas vaistus vartojant tuščiu skrandžiu, rezultatai patvirtina referencinio ir tiriamojo preparatų biologinį ekvivalentiškumą pagal visus farmakokinetinius parametrus.

Tačiau kartu su šia paraiška nepateikta duomenų, kurie parodytų, kokį poveikį tiriamajam ir referenciniam preparatams turi maistas, turint omeny, kad preparato charakteristikų santraukos 4.2

skyriuje rekomenduojama diklofenako epolamino tabletę nuryti visą, užsigeriant stikline vandens, geriau valgio metu arba pavalgius.

CHMP prašymu, pareiškėjas taip pat atliko bibliografinių duomenų paiešką duomenų bazėse *Medline* ir *Embase*. Maisto poveikio diklofenako epolaminui tyrimų nerasta. Atliekant daugumą tyrimų, maisto poveikis natrio ir kalio druskai bei rūgščiai buvo akivaizdus. Vaistą vartojant su maistu, jo C_{max} vidutiniškai sumažėdavo 21–69 proc. Literatūroje yra keletas tyrimų, kurių duomenis galima tarpusavyje palyginti. Pagal *Desjardins et al* (2015)¹ tyrimą, pavalgius vartojamos diklofenako rūgšties kapsulės C_{max} buvo 60 proc. mažesnė nei vartotos tuščiu skrandžiu, o kalio tabletės C_{max} – 43 proc. mažesnė. *Chen et al* (2015)² tyrimo duomenimis, pavalgius buferinio kalio tirpalo C_{max} buvo 69 proc. mažesnė nei nevalgius, o kalio tirpalo C_{max} – 28 proc. mažesnė.

Taigi, ši pareiškėjo atlikta literatūros peržiūra, susijusi su maisto poveikiu diklofenako greito atpalaidavimo preparatų absorbcijos greičiui, leido padaryti išvadą, kad maistas sumažina C_{max} vidutiniškai 50 proc. ir įvairiai pailgina T_{max} , nors sisteminė vaisto ekspozicija nesumažėja. Atsižvelgiant į tvirtus maisto poveikio C_{max} ir T_{max} įrodymus, daroma išvada, kad šis poveikis priklauso tiek nuo veikliosios medžiagos, tiek nuo vaistinio preparato farmacinės formos.

CHMP sutiko su pareiškėju, kad, atsižvelgiant į literatūros peržiūrą, kuri apima kalio ir natrio druskų bei rūgšties tyrimų duomenis, maisto poveikis diklofenako C_{max} priklauso tiek nuo veikliosios medžiagos, tiek nuo vaistinio preparato farmacinės formos.

Šios procedūros metu taip pat kreiptasi konsultacijos į Farmakokinetikos darbo grupę (PKWP). Apibendrinant, PKWP laikėsi nuomonės, jog pavalgius vartojamų vaistinių preparatų C_{max} gali būti labai skirtinga; pavalgius ir tuščiu skrandžiu vartotų įvairių formų preparatų C_{max} koeficientas svyravo nuo 26 iki 73 proc., o preparatai, kurie yra biologiškai ekvivalentiški, kai jie vartojami nevalgius, vartojami tuščiu skrandžiu gali būti biologiškai neekvivalentiški, ypač jei skiriasi vartojamų vaistų farmacinė forma. Todėl, kadangi diklofenako epolamino tabletės ir referencinis preparatas – diklofenako epolamino granulės tirpalui ruošti – yra skirtingos farmacinės formos geriamieji preparatai ir kadangi literatūroje skelbiami duomenys rodo, kad maisto poveikis diklofenako C_{max} priklauso ne tik nuo veikliosios medžiagos, bet ir nuo farmacinės formos, šiuo atveju biologinį ekvivalentiškumą galima patvirtinti tik, jei biologinis ekvivalentiškumas įrodytas, kai vaistai vartojami ir pavalgius, ir tuščiu skrandžiu. CHMP pritarė PKWP rekomendacijoms.

CHMP posėdžio metu pareiškėjas pristatė savo nuomonę žodinio paaiškinimo forma. Pristatyta nevalgius vartojamo vaisto biologinio ekvivalentiškumo tyrimo santrauka ir pateikta literatūros apžvalga. Nors pareiškėjas argumentavo, kad, remiantis pateikta literatūra, tuščiu skrandžiu vartoto vaisto biologinis neekvivalentiškumas leistų numatyti, kad pavalgius vartojamas vaistas taip pat būtų biologiškai neekvivalentiškas referenciniam vaistui, CHMP nuomone, nesant įrodymų, negalima pritarti atvirkštiniam teiginiui, t. y. kad įrodytas tuščiu skrandžiu vartoto vaisto biologinis ekvivalentiškumas leistų numatyti, kad pavalgius vartojamas vaistas būtų biologiškai ekvivalentiškas referenciniam vaistui.

Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad teikiant šią 10 straipsnio 1 dalyje numatytą paraišką gauti registracijos pažymėjimą, diklofenako epolamino tablečių biologinis ekvivalentiškumas referenciniam preparatui – diklofenako epolamino granulėms tirpalui ruošti – nebuvo įrodytas, nes išvados dėl

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.

biologinio ekvivalentiškumo negalima padaryti neesant pavalgius vartojamo vaisto biologinio ekvivalentiškumo tyrimo. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi Jungtinės Karalystės pradėtą kreipimosi procedūrą, kurios metu Prancūzija ir Slovakija išreiškė prieštaravimus dėl tam tikrų klausimų, kurie buvo įvertinti kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai;
- komitetas peržiūrėjo duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė kartu su paraiška dėl šio konkretaus vaistinio preparato – Diclofenac (Altergon) 50 mg tablečių;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į esamą literatūrą, iš kurios matyti, kad maistas skirtingai veikia įvairių formų diklofenako preparatų C_{max}, šiuo atveju Diclofenac 50 mg tablečių biologinis ekvivalentiškumas referenciniam vaistui Flector (granulėms geriamajam tirpalui ruošti) taip pat turėtų būti įrodytas vaistą vartojant su maistu;
- todėl komitetas priėjo prie išvados, kad tinkamų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti teigiamą šio vaistinio preparato – Diclofenac 50 mg tablečių – naudos ir rizikos santykį, nepakanka;

dėl šios priežasties komitetas laikosi nuomonės, jog Diclofenac naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas;

todėl komitetas rekomenduoja nesuteikti Diclofenac (Altergon) registracijos pažymėjimo referencinėje ir susijusiose valstybėse narėse.