

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pamatinformācija

Diklofenaks 50 mg tabletēs satur diklofenaka epolamīnu — diklofenaka sāli, kas sastāv no diklofenaka skābes un terciārā amīna N-(2-hidroksietil)-pirolidīna kombinācijas. Diklofenaks ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NSAID), kas kavē prostaglandīnu sintēzi, inhibējot arahidonskābes metabolisma izoenzīmus COX-1 un COX-2.

Reģistrācijas apliecības pieteikums (MAA) diklofenaka (epolamīna) 50 mg tabletēm ar tūlītēju izdalīšanos organismā tika iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktu. MAA pamatošanai reģistrācijas apliecības pieteicējs iesniedza pētījuma, kurā iesaistīja veselos brīvprātīgos, datus, kas pierādīja diklofenaka epolamīna tablešu bioekvivalenci zāļu *Flector* (diklofenaka epolamīns) granulām iekšķīgi lietojama šķīduma veidā, lietojot tukšā dūšā. Turklāt salīdzinošie šķīdības testi pH līmenī 5,5 pierādīja tūlītēju izdalīšanos no testa un atsaucēs zālēm, kas tika izmantotas absorbcijas ātruma un apjoma salīdzināšanai *in vivo*, ņemot kopā ar pārtiku.

Diklofenaka (epolamīna) 50 mg tablešu ar tūlītēju izdalīšanos organismā ierosinātais ZA 4.2. apakšpunkts atbilst atsaucēs zālēm, kurā sniegti šādi ieteikumi: „... *tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens, vēlams, ēšanas laikā vai pēc tās. Akūtā gadījumā tabletes ieteicams ieņemt pirms ēšanas.*”

Tomēr iebildumu iesniegušās ES dalībvalstis apgalvoja, ka diklofenaka gadījumā pārtikas ietekme uz *C_{max}* var būt atkarīga no zāļu formas un ka saskaņā ar pieejamajiem pierādījumiem biopieejamības potenciālās atšķirības (*C_{max}* samazinājums līdz 70 %) var sasniegt tik augstu līmeni, kas var apdraudēt zāļu drošu un efektīvu lietošanu. Ņemot vērā minēto, tika apgalvots, ka ir nepieciešams veikt pētījumu par zāļu uzņemšanu kopā ar pārtiku, lai izslēgtu jebkādu bioekvivalences neatbilstības risku, ņemot zāles ar pārtiku. Iespējamās nopietnā riska sabiedrības veselībai (PSRPH) bažas netika atrisinātas, un RMS nodeva procedūru CMDh.

CMDh pārskatīšanas procedūras laikā, kas pēc tam sekoja, neizdevās panākt vienprātību, jo ES dalībvalstis, kuras iebilda, saglabāja savus iebildumus, ko uzskatīja par nopietnu sabiedrības veselības risku atspoguļojumu. Tādēļ CMDh pārsūtīja lietu pārvērtēšanai CHMP saskaņā ar 29. panta 4. punkta pārskatīšanas procedūru.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Reģistrācijas apliecības pieteicējs iesniedza pētījuma datus ar veseliem brīvprātīgajiem par diklofenaka epolamīna tablešu bioekvivalenci zāļu *Flector* granulām iekšķīgi lietojama šķīduma veidā, lietojot tukšā dūšā. Tas bija vienreizējas devas atklāts randomizēts 2x2 krustenisks pētījums pieņemamā veidā. *C_{max}* un *AUC* bija izpildīti iepriekš noteiktie bioekvivalences kritēriji. Salīdzinošā biopieejamības pētījuma tukšā dūšā rezultāti pierādīja bioekvivalenci starp atsaucēs un testa zālēm visos farmakokinētiskajos parametros.

Tomēr netika iesniegti dati, kas pierādītu pārtikas ietekmi testa un atsaucēs zālēm šī pieteikuma pamatošanai, ņemot vērā, ka ieteikums ZA 4.2. apakšpunktā paredz, ka diklofenaka epolamīna tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens, vēlams, ēšanas laikā vai pēc tās.

Reģistrācijas pieteikuma iesniedzējs pēc CHMP pieprasījuma „Medline” un „Embase” datubāzēs veica arī bibliogrāfisko meklēšanu. Netika konstatēts neviens pētījums par pārtikas ietekmi, lietojot diklofenaka epolamīnu. Attiecībā uz nātrija un kālija sāli, kā arī skābi, lielākajā daļā pētījumu redzama pārtikas ietekme. Vidējais *C_{max}* samazinājums ar pārtiku novērots robežās no 21 % līdz 69 %.

Pieejami ierobežoti salīdzinājuma pētījuma dati. Saskaņā ar *Desjardins et al (2015)*¹ diklofenaka C_{max} skābes kapsulas klātbūtnē samazinājās par 60 %, salīdzinot ar C_{max} 43 % samazinājumu kālija tabletes klātbūtnē, uzņemot ar pārtiku, salīdzinājumā ar uzņemšanu tukšā dūšā. *Chen et al (2015)*² ziņoja par C_{max} 69 % samazinājumu kālija buferšķīduma klātbūtnē attiecībā pret 28 % samazinājumu ar kālija tabletēm, uzņemot ar pārtiku, salīdzinājumā ar uzņemšanu tukšā dūšā.

Kopumā šis pieteicēja iesniegtais literatūras pārskats par pārtikas ietekmi uz absorbcijas ātrumu, uzņemot diklofenaka zāļu formas ar tūlītēju izdalīšanos organismā, ļāva secināt, ka C_{max} tika radīts vidēji 50 % samazinājums un T_{max} kavēšanās bez jebkāda sistēmiskās iedarbības zuduma. Ņemot vērā pārliecinošos pierādījumus par pārtikas ietekmi uz C_{max} un T_{max} , tiek secināts, ka šī ietekme ir atkarīga gan no zāļu vielas, gan arī zāļu formas.

CHMP un reģistrācijas apliecības pieteikuma iesniedzējs piekrita, ka pārtikas ietekme uz diklofenaka C_{max} ir atkarīga gan no zāļu vielas, gan arī zāļu formas, pamatojoties uz literatūras pārskatu, kas ietver kālija, nātrija sāļus un skābes.

Šīs procedūras laikā arī Farmakokinētikas darba grupai (PKWP) lūdza sniegt atzinumu. Kopumā PKWP izpratnē C_{max} , uzņemot zāles kopā ar pārtiku, ir ļoti mainīga; C_{max} ar pārtiku/tukšā dūšā attiecība svārstījās robežās no 26-73 % dažādās zāļu formās, un zāļu formas, kas ir bioekvivalentas, uzņemot tukšā dūšā, var nebūt bioekvivalentas, uzņemot kopā ar pārtiku, jo īpaši atšķirīgu zāļu formu gadījumā. Tā kā diklofenaka epolamīna tabletes un atsauces zāles diklofenaka epolamīna granulas šķīduma pagatavošanai ir dažādas iekšķīgi lietojamas farmaceitiskās formas un tā kā literatūras dati liecina, ka pārtikas ietekme uz diklofenaka C_{max} ir atkarīga ne tikai no zāļu vielas, bet arī no zāļu formas, šajā gadījumā secinājumus par bioekvivalenci ir iespējams izdarīt tikai tad, ja bioekvivalence tiek pierādīta, uzņemot zāles kopā ar pārtiku, kā arī tukšā dūšā. CHMP apstiprināja PKWP sniegto atzinumu.

CHMP sanāksmes laikā pieteikuma iesniedzējs darīja zināmu savu viedokli mutiskā veidā. Tāpat tika prezentēts bioekvivalences pētījuma kopsavilkums, uzņemot zāles tukšā dūšā, kā arī iesniegtās literatūras pārskats. Lai gan pieteikuma iesniedzējs apgalvoja, ka bioekvivalences neatbilstību tukšā dūšā var iepriekš noteikt ar bioekvivalences neatbilstību, uzņemot kopā ar pārtiku, CHMP uzskatīja, ka šo pretējo argumentāciju, ka bioekvivalenci tukšā dūšā var iepriekš noteikt ar bioekvivalenci, uzņemot kopā ar pārtiku bez pierādījumiem, kas to pamato, nevar atbalstīt.

Tāpēc CHMP uzskata, ka diklofenaka epolamīna tablešu bioekvivalence atsauces zālēm diklofenaka epolamīna granulām šķīduma pagatavošanai nav pierādīta, lai pamatotu reģistrācijas apliecības pieteikumu saskaņā ar 10. panta 1. punktu, jo, tā kā nav veikts bioekvivalences pētījums, uzņemot zāles kopā ar pārtiku, nevar izdarīt secinājumus par bioekvivalenci. Tāpēc CHMP uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars ir negatīvs.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- komiteja izskatīja Apvienotās Karalistes ierosināto pārskatīšanas procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktam, kur Francijai un Slovākijai bija iebildumi, kas bija uzskatāmi par nopietnu sabiedrības veselības risku;

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.

- komiteja pārskatīja pieteicēja iesniegtos datus šo konkrēto zāļu — diklofenaka (*Altergon*) 50 mg tabletēs — pamatošanai;
- komiteja uzskatīja, ka šajā gadījumā un, ņemot vērā pieejamo literatūru, kas pierāda, ka C_{max} dažādās diklofenaka zāļu formās atšķiras, uzņemot zāles ar pārtiku, ir jāpierāda arī diklofenaka 50 mg tabletēs bioekvivalence atsauces zāļu *Flector* granulām iekšķīgi lietojama šķīduma veidā, uzņemot zāles kopā ar pārtiku;
- tāpēc komiteja secināja, ka trūkst atbilstošu datu, kas pamatotu pozitīvu diklofenaka 50 mg tabletēs ieguvumu un riska attiecību.

Tā rezultātā komiteja uzskatīja, ka diklofenaka ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc komiteja atsauces periodā ieteica neizsniegt reģistrācijas apliecību diklofenakam (*Altergon*) atsauces valstī un citās iesaistītajās dalībvalstīs.