

Anness I I

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Informazzjoni ta' sfond

Il-pilloli Diclofenac ta' 50 mg fihom diclofenac epolamine, meli ta' diclofenac, ifformati bit-taħlita ta' aċidu diklofenamiku mal-amina terzjarja N-(2-idrossietil)-pirrolidina. Diclofenac huwa medikina antiinfjammatorja nonsteroidali (NSAID) li tinibixxi s-sinteti tal-prostaglandina permezz tal-inibizzjoni kemm ta' isoenzimi COX-1 kif ukoll dawk COX-2 tar-rotta tal-aċidu arakidoniku.

L-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA) għal pilloli Diclofenac (epolamine) ta' 50 mg li jerġu l-medikina minnufih giet ippreżentata skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE. Studju li wera l-bijoequivalenza tal-pilloli diclofenac epolamine meta mqabblin mal-granuli Flector (diclofenac epolamine) għal soluzzjoni orali f'voluntiera b'saħħithom fi stat ta' sawm gie ppreżentat mill-applikant b'appoġġ għal din l-MAA. Barra minn hekk, test ta' dissoluzzjoni komparattiv f'pH ta' 5.5 wera li kemm il-prodott ittestjat kif ukoll il-prodott ta' referenza rġew il-medikina minnufih, u dan intuża bħala appoġġ tar-rata komparattiva u l-grad ta' assorbiment *in vivo* wara l-ikel.

Is-Sezzjoni 4.2 tal-SmPC propost għall-pilloli Diclofenac (epolamine) ta' 50 mg li jerġu l-medikina minnufih hija konformi mal-prodott ta' referenza, u tirrakkomanda li: *"... il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ ma' tazza ilma, preferibbilment waqt jew wara l-ikel. F'każ ta' kriżi akuta, huwa rrakkomandat li l-pilloli jittiegħdu qabel l-ikel."*

Madankollu l-Istati Membri tal-UE li oġġezzjonaw argumentaw li l-effett tal-ikel fuq is-C_{max} jista' jiddependi mill-formulazzjoni fil-każ ta' diclofenac, u li, mill-evidenza disponibbli, id-differenza potenzjali fil-bijodisponibbiltà (sa 70% tnaqqis tas-C_{max}) tista' tilhaq livell tant għoli li tista' tikkomprometti l-użu sigur u effettiv tal-medikina. Minhabba dan, kien argumentat li kien hemm bżonn li jintalab studju dwar il-medikina mogħtija mal-ikel sabie x jigi eliminat kwalunkwe riskju ta' bijoinekwivalenza f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel. It-tħassib dwar ir-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH) baqa' jippersisti, u l-Istat Membru ta' Referenza (RMS) rrefera l-proċedura lis-CMDh.

Matul il-proċedura ta' riferiment tas-CMDh li segwiet, ma seta' jintlaħaq ebda kunsens peress li l-Istati Membri li kienu qegħdin joġġezzjonaw baqgħu jsostnu l-oġġezzjonijiet tagħhom, li kienu maħsuba li jirrappreżentaw riskju potenzjalment serju għas-saħħa tal-pubbliku. Is-CMDh għalhekk irrefera l-kwistjoni lis-CHMP permezz ta' proċedura ta' riferiment tal-Artikolu 29(4).

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP

L-applikant ippreżenta data minn studju wieħed dwar il-bijoequivalenza tal-pilloli diclofenac epolamine meta mqabbla ma' granuli tal-Flector għal soluzzjoni orali f'voluntiera b'saħħithom f'kundizzjonijiet ta' sawm. Dan kien studju b'doża waħda open-label randomizzat 2x2 crossover ta' disinn aċċettabbli. Il-kriterji definiti minn qabel għall-bijoequivalenza ġew issodisfati kemm għas-C_{max} kif ukoll għall-AUC. Ir-riżultati tal-istudju dwar il-bijodisponibbiltà komparattiva f'kundizzjonijiet ta' sawm juru bijoequivalenza bejn il-prodott ta' referenza u dak ittestjat għall-parametri farmakokinetiċi kollha.

Madankollu ma giet ippreżentata ebda data li turi l-effett tal-ikel bejn il-prodott ittestjat u l-prodott ta' referenza insostenn ta' din l-applikazzjoni, peress li r-rakkomandazzjoni fis-Sezzjoni 4.2 tal-SmPC hija li l-pilloli Diclofenac epolamine għandhom jinbelgħu sħaħ ma' tazza ilma, preferibbilment waqt jew wara l-ikel.

Skont it-talba tas-CHMP, l-applikant wettaq ukoll tiftix biblijografiku fuq il-bażijiet tad-data Medline u Embase. Ma gie identifikat ebda studju dwar l-effett tal-ikel b'Diclofenac epolamine. Għall-meli tas-sodju u tal-potassju, u l-aċidu, l-effett tal-ikel huwa evidenti fil-parti l-kbira tal-istudji. It-tnaqqis medju tas-C_{max} osservat bl-ikel ivarja minn 21% għal 69%. Hemm disponibbli tqabbl limitat fl-istudji.

Skont Desjardins et al (2015)¹, kien hemm tnaqqis ta' 60% fis-Cmax għal kapsula ta' aċidu diclofenac, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 43% fis-Cmax għal pillola tal-potassju, meta wiehded ikun kiel u meta jibqa' sajjem. Chen et al (2015)² irrapportaw tnaqqis ta' 69% fis-Cmax għal soluzzjoni buffered ta' potassju meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 28% għal pillola tal-potassju, meta wiehded ikun kiel u meta jibqa' sajjem.

Fil-qosor, din ir-reviżjoni tal-letteratura mill-applikant dwar id-daqs tal-effett tal-ikel fuq ir-rata ta' assorbiment b'formulazzjonijiet li jerġu l-medicina diclofenac minnufih, wasslet għall-konklużjoni li lahqet medja ta' tnaqqis ta' 50% fuq is-Cmax u diversi dewmien fuq it-tmax, minghajr ebda telf fl-ammont ta' espożizzjoni sistemika. Minhabba l-evidenza qawwija tal-effett tal-ikel fuq is-Cmax u t-Tmax, il-konklużjoni hija li dan l-effett jiddependi kemm mis-sustanza kif ukoll mill-formulazzjoni tal-medicina.

Is-CHMP qabel mal-applikant li l-effett tal-ikel fuq is-Cmax ta' diclofenac jiddependi kemm mis-sustanza kif ukoll mill-formulazzjoni tal-medicina, skont ir-reviżjoni tal-letteratura, li tinkludi mluġa tal-potassju kif ukoll tas-sodju, u l-aċidu.

Intalab ukoll il-parir tal-PKWP waqt din il-proċedura. Fil-qosor, il-PKWP kien tal-opinjoni li f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent kien kiel, is-Cmax huwa varjabbli ħafna; il-proporzjon tas-Cmax mal-ikel/fis-sawm varja bejn 26 u 73% għad-diversi formulazzjonijiet, u l-formulazzjonijiet li huma bijoekwivalenti fi stat ta' sawm mhux bilfors ikunu bijoekwivalenti mal-ikel, speċjalment jekk il-forma tad-dożaġg tkun differenti. Għaldaqstant, peress li l-pilloli Diclofenac epolamine u l-prodott ta' referenza granuli ta' diclofenac epolamine għal soluzzjoni huma formulazzjonijiet farmaċewtiċi orali differenti, u peress li d-data mil-letteratura turi li l-effett tal-ikel fuq is-Cmax ta' diclofenac ma jiddependix biss mis-sustanza tal-medicina iżda wkoll mill-formulazzjoni, f'dan il-każ, il-konklużjoni ta' bijoekwivalenza tista' tintlaħaq biss jekk il-bioekwivalenza tintwera f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel kif ukoll meta jkun sajjem. Is-CHMP aċċetta l-parir tal-PKWP.

Waqt il-laqqgħa tas-CHMP l-applikant ippreżenta l-opinjoni tiegħu fi spjegazzjoni orali. Għe ppreżentat sommarju tal-istudji ta' bioekwivalenza fi stat ta' sawm kif ukoll tressaq eżami tal-letteratura. Għalkemm l-applikant argumenta li nuqqas ta' bioekwivalenza fi stat ta' sawm jista' jfisser nuqqas ta' bioekwivalenza f'każ li l-pazjent ikun kiel skont il-letteratura ppreżentata, is-CHMP kien tal-fehma li ma setax jaċċetta l-argument bil-kontra, jiġifieri li l-bioekwivalenza fi stat ta' sawm tista' tfisser bioekwivalenza meta l-pazjent ikun kiel, minghajr ebda evidenza insostenn ta' dan.

Għaldaqstant is-CHMP huwa tal-fehma li l-bioekwivalenza tal-pilloli Diclofenac epolamine u l-prodott ta' referenza granuli ta' diclofenac epolamine għal soluzzjoni ma ntwerietx għal din l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 10(1), peress li l-bioekwivalenza ma tistax tkun ikkonfermata fin-nuqqas ta' studju ta' bioekwivalenza meta l-pazjent ikun kiel. Għaldaqstant, is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdi mir-Renju Unit skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE fejn Franza u s-Slovakkja qajmu oġġezzjonijiet li kienu kkunsidrati bħala riskju potenzjalment serju għas-saħħa pubblika;

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.

- Il-Kumitat eżamina d-data ppreżentata mill-applikant insostenn ta' dan il-prodott mediċinali partikolari, il-pilloli Diclofenac (Altergon) ta' 50mg;
- Il-Kumitat kien tal-fehma li f'dan il-każ, il-bijoeqwivalenza tal-pilloli Diclofenac ta' 50 mg meta mqabbla mal-prodott ta' referenza grani għal soluzzjoni orali Flector għandha tintwera wkoll f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel, fid-dawl tal-letteratura disponibbli li turi li s-Cmax ta' formulazzjonijiet differenti ta' diclofenac huwa affettwat b'mod differenti f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel;
- Għaldaqstant il-Kumitat ikkonkluda li kien hemm nuqqas ta' data xierqa insostenn tal-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dan il-prodott mediċinali, il-pilloli Diclofenac ta' 50mg.

B'hekk il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Diclofenac mhuwiex favorevoli.

Għaldaqstant, il-Kumitat jirrakkomanda r-rifjut tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Diclofenac (Altergon) fl-Istat Membru ta' referenza u fl-Istati Membri kkonċernati.