

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Informacje podstawowe

Produkt Diclofenac w dawce 50 mg w postaci tabletek zawiera epolaminę diklofenaku (sól diklofenaku) utworzoną przez połączenie kwasu diklofenamowego z aminą czwartorzędową N-(2-hydroksyetylo)pyrolidyną. Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), który hamuje syntezę prostaglandyn poprzez hamowanie izoenzymów COX-1 i COX-2 szlaku przemian kwasu arachidonowego.

Wniosek o dopuszczenie do obrotu (marketing authorisation application, MAA) produktu Diclofenac (epolamina) w dawce 50 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu został złożony zgodnie z art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE. Na poparcie niniejszego MAA wnioskodawca przedstawił jedno badanie, w którym wykazano biorównoważność epolaminy diklofenaku w postaci tabletek w porównaniu z produktem Flector (epolamina diklofenaku) w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego u zdrowych ochotników po podaniu na czczo. Ponadto porównawcze badanie rozpuszczania przy pH 5,5 wykazało natychmiastowe uwalnianie substancji leczniczej z produktu badanego i referencyjnego, co wykorzystano jako podstawę do uznania, że szybkość i stopień wchłaniania *in vivo* w przypadku stosowania bez odstępu od posiłku są porównywalne.

Punkt 4.2 proponowanej ChPL dla leku Diclofenac (epolamina) w dawce 50 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu jest zgodny informacjami dotyczącymi produktu referencyjnego i zawiera następujące zalecenie: *... tabletki należy połykać w całości, najlepiej w trakcie lub po posiłku, popijając szklanką wody. W przypadku znacznego nasilenia dolegliwości zaleca się przyjmowanie tabletek przed posiłkiem.*

Jednak przeciwne państwa członkowskie UE twierdziły, że w przypadku diklofenaku wpływ posiłków na wartość C_{max} może zależeć od postaci leku i że dostępne dowody wskazują, iż potencjalna różnica w biodostępności (zmniejszenie wartości C_{max} nawet o 70%) może być na tyle duża, że będzie miała niekorzystne oddziaływanie na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku. Biorąc to pod uwagę, stwierdzono, że należy zażądać przeprowadzenia badania obejmującego przyjmowanie leku bez odstępu od posiłku w celu wykluczenia ryzyka bio(nie)równoważności w przypadku przyjmowania leku bez odstępu od posiłku. Podzielono obawy o potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego (potential serious risk to public health, PSRPH), a RMS skierowało sprawę do CMDh.

W trakcie późniejszej procedury arbitrażowej CMDh nie osiągnięto porozumienia, gdyż przeciwne państwa członkowskie podtrzymały swoje zastrzeżenia, co uznano za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. W związku z tym CMDh skierowała sprawę do CHMP w ramach procedury arbitrażowej zgodnej z art. 29 ust. 4.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej CHMP

Wnioskodawca przedstawił dane z jednego badania biorównoważności epolaminy diklofenaku w postaci tabletek w porównaniu z produktem Flector w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego u zdrowych ochotników po podaniu na czczo. Była to otwarte, randomizowane, naprzemienne badanie pojedynczej dawki prowadzone w układzie 2x2 o akceptowalnym schemacie. Wstępnie zdefiniowane kryteria biorównoważności zostały spełnione zarówno w przypadku wartości C_{max}, jak i AUC. Wyniki porównawczego badania biodostępności po podaniu na czczo wskazują, że produkt referencyjny i badany są biorównoważne w zakresie wszystkich parametrów farmakokinetycznych.

Nie przedstawiono jednak żadnych danych porównujących wpływ posiłków między produktem badanym a referencyjnym, które mogłyby uzasadnić ten wniosek, zważywszy, że zgodnie z zaleceniem w

punkcie 4.2 ChPL produkt Diclofenac (epolamina) w postaci tabletek należy połykać w całości, najlepiej w trakcie lub po posiłku, popijając szklanką wody.

Zgodnie z prośbą CHMP wnioskodawca dokonał przeglądu literatury w bazie danych Medline i Embase. Nie znaleziono żadnego badania oceniającego wpływ posiłków mających odniesienie do leku Diclofenac (epolamina). W przypadku soli sodowej i potasowej oraz kwasu taki efekt jest wyraźny w większości badań. Średnie obniżenie wartości C_{max} w sytuacji, gdy lek jest przyjmowany z pokarmem, wynosi od 21% do 69%. Dostępne są porównania przeprowadzone jedynie w ramach tego samego badania. Desjardins i wsp. (2015)¹ wykazali redukcję wartości C_{max} o 60% w przypadku tabletek zawierających diklofenak w postaci kwasu i o 43% w przypadku tabletek zawierających sól potasową po podaniu bez odstępu od posiłku w porównaniu z zastosowaniem na czczo. Chen i wsp. (2015)² odnotowali obniżenie wartości C_{max} o 69% w przypadku zbuforowanego roztworu potasu i o 28% w przypadku tabletek zawierających sól potasową po podaniu bez odstępu od posiłku w porównaniu z zastosowaniem na czczo.

Podsumowując, dokonany przez wnioskodawcę przegląd piśmiennictwa na temat wielkości wpływu posiłków na szybkość wchłaniania preparatów diklofenaku o natychmiastowym uwalnianiu pozwolił stwierdzić, że posiłek powoduje zmniejszenie wartości C_{max} średnio o 50% oraz opóźnienie czasu T_{max} w różnym stopniu, nie wpływając na całkowitą ilość wchłoniętego leku. Biorąc pod uwagę mocne dowody na wpływ posiłków na wartości C_{max} i T_{max}, stwierdzono, że efekt ten jest zależny zarówno od rodzaju substancji leczniczej, jak i postaci leku.

Na podstawie przeglądu literatury uwzględniającej sól potasową i sodową oraz kwas CHMP zgodził się z wnioskodawcą, że wpływ posiłków na wartość C_{max} diklofenaku zależy od rodzaju substancji leczniczej i postaci leku.

Podczas tej procedury zwrócono się także do PKWP z prośbą o wydanie opinii. Reasumując, zdaniem PKWP w przypadku podawania leku bez odstępu od posiłku wartość C_{max} jest bardzo zmienna; stosunek wartości C_{max} podczas stosowania leku bez odstępu od posiłku w porównaniu do przyjmowania na czczo wynosił od 26 do 73% w zależności od postaci leku. Ponadto postaci, które są biorównoważne po podaniu na czczo, mogą nie być biorównoważne przy stosowaniu bez odstępu od posiłku, zwłaszcza w przypadku różnych postaci leku. Ponieważ produkt Diclofenac (epolamina) w postaci tabletek i produkt referencyjny – epolamina diklofenaku w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego – to różne doustne postacie farmaceutyczne i ponieważ według danych z piśmiennictwa wpływ posiłków na wartość C_{max} diklofenaku zależy nie tylko od rodzaju substancji leczniczej, lecz także od postaci leku, wnioski na temat biorównoważności można wyciągnąć tylko wówczas, gdy biorównoważność zostanie wykazana zarówno podczas podawania bez odstępu od posiłku, jak i na czczo. CHMP zgodził się z opinią PKWP.

Podczas spotkania z CHMP wnioskodawca wygłosił ustne wyjaśnienie swojego poglądu. Przedstawiono podsumowanie badania biorównoważności po podaniu na czczo oraz przegląd przedłożonego piśmiennictwa. W oparciu o przedstawioną literaturę wnioskodawca stwierdził, że na podstawie braku biorównoważności po podaniu na czczo można przewidywać brak biorównoważności w przypadku stosowania bez odstępu od posiłku. CHMP uznał, że pomimo tego nie można przyjąć odwrotnego argumentu bez żadnych dowodów na jego poparcie, tzn. na podstawie udowodnionej biorównoważności po podaniu na czczo nie można przewidywać, iż podczas przyjmowania bez odstępu od posiłku lek także będzie biorównoważny.

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.

Dlatego też CHMP jest zdania, że nie wykazano biorównoważności produktu Diclofenac (epolamina) w postaci tabletek i produktu referencyjnego – epolaminy diklofenaku w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego – w odniesieniu do wniosku o dopuszczenie do obrotu złożonego na podstawie art. 10 ust. 1, ponieważ nie można wyciągnąć wniosków na temat biorównoważności w przypadku braku jej badania podczas stosowania bez odstępu od posiłku. CHMP jest zatem zdania, że stosunek korzyści do ryzyka jest niekorzystny.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Zjednoczone Królestwo na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, przy czym Francja i Słowacja zgłosiły zastrzeżenia, które uznano za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet przeanalizował dane przedstawione przez wnioskodawcę w celu zatwierdzenia określonego produktu leczniczego – preparatu Diclofenac (Altergon) w dawce 50 mg w postaci tabletek;
- w świetle dostępnej literatury wartości C_{max} różnych postaci diklofenaku w przypadku stosowania bez odstępu od posiłku były różne, komitet był zdania, że w tym przypadku biorównoważność leku Diclofenac w dawce 50 mg w postaci tabletek w porównaniu z produktem referencyjnym – produktem Flector w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego – powinna zostać wykazana także podczas stosowania leku bez odstępu od posiłku;
- Komitet stwierdził, że nie ma odpowiednich danych, aby potwierdzić korzystny stosunek korzyści do ryzyka tego produktu leczniczego – preparatu Diclofenac w dawce 50 mg w postaci tabletek.

W konsekwencji Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Diclofenac nie jest pozytywny.

W związku z tym Komitet zaleca niedopuszczenie produktu Diclofenac (Altergon) do obrotu w referencyjnym i zainteresowanych państwach członkowskich.