

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Informații generale

Diclofenac 50 mg comprimate conține diclofenac epolamină, o sare a diclofenacului formată prin combinarea acidului diclofenac cu amina terțiară N-(2-hidroxietyl)-pirolidină. Diclofenac este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) care inhibă sinteza prostaglandinelor prin inhibarea celor două izoenzime COX-1 și COX-2 din calea metabolică a acidului arahidonic.

Cererea de autorizare a introducerii pe piață pentru Diclofenac (epolamină) 50 mg comprimate cu eliberare imediată a fost prezentată în conformitate cu articolul 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE. În sprijinul cererii de autorizare a introducerii pe piață, solicitantul a prezentat un studiu care demonstra bioechivalența diclofenac epolamină comprimate în raport cu Flector (diclofenac epolamină) granule pentru soluție orală la voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar. În plus, testarea comparativă a dizolvării la pH 5,5 a demonstrat eliberarea imediată din produsul testat și din produsul de referință, acest rezultat fiind folosit în susținerea vitezei și gradului de absorbție comparabile *in vivo* în stare postprandială.

Punctul 4.2 din RCP-ului propus pentru Diclofenac (epolamină) 50 mg comprimate cu eliberare imediată este în concordanță cu cel al produsului de referință și recomandă următoarele: „... *comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, preferabil în timpul mesei sau după masă. În caz de criză acută, se recomandă administrarea comprimatelor înainte de masă.*”

Cu toate acestea, statele membre ale UE care au ridicat obiecții au susținut că în cazul diclofenac este posibil ca efectul alimentelor asupra C_{max} să fie dependent de formulare și că din dovezile disponibile rezultă că diferența potențială de biodisponibilitate (scăderea C_{max} cu până la 70%) poate atinge un nivel atât de ridicat încât să compromită utilizarea sigură și eficace a medicamentului. Ținând cont de aceste aspecte, s-a susținut necesitatea solicitării unui studiu în condiții postprandiale pentru excluderea oricărui risc de bioechivalență în condiții postprandiale. A fost menținut motivul de îngrijorare privind riscul grav potențial pentru sănătatea publică și statul membru de referință a sesizat CMD(h).

În timpul procedurii ulterioare de sesizare a CMD(h), nu s-a putut obține un consens deoarece statele membre care au prezentat obiecțiile și le-au menținut, considerând că reprezintă un risc grav potențial pentru sănătatea publică. Prin urmare, CMD(h) a înaintat chestiunea către CHMP prin intermediul unei proceduri de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Solicitantul a prezentat date obținute dintr-un studiu de bioechivalență a comprimatelor de diclofenac epolamină în raport cu Flector granule pentru soluție orală la voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar. Acesta a fost un studiu încrucișat, cu doză unică, deschis, randomizat 2x2 care a avut un proiect acceptabil. Criteriile de bioechivalență predefinite au fost îndeplinite atât pentru C_{max}, cât și pentru ASC. Rezultatele studiului de biodisponibilitate comparată în condiții de repaus alimentar demonstrează bioechivalența între produsul de referință și produsul testat pentru toți parametrii farmacocinetici.

Cu toate acestea, nu au fost prezentate date care să demonstreze efectul alimentelor între produsul testat și produsul de referință pentru a susține această cerere, având în vedere că recomandarea de la punctul 4.2 din RCP este că Diclofenac epolamină comprimate trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, preferabil în timpul mesei sau după masă.

La cererea CHMP, solicitantul a realizat, de asemenea, o căutare bibliografică în bazele de date Medline și Embase. Nu au fost identificate studii cu Diclofenac epolamină privind efectul alimentelor. În

majoritatea studiilor efectul alimentelor este evident pentru sărurile de sodiu și de potasiu și pentru acid. Reducerea medie a Cmax observată în asociere cu alimentele variază între 21% și 69%. Sunt disponibile comparații limitate în cadrul studiilor. Conform Desjardins et al (2015)¹, a existat o scădere de 60% a Cmax pentru o capsulă de diclofenac, comparativ cu o scădere de 43% a Cmax pentru un comprimat cu potasiu, în starea postprandială față de starea de repaus alimentar. Chen et al (2015)² a raportat o reducere de 69% a Cmax pentru o soluție cu potasiu tamponată față de o reducere de 28% pentru un comprimat cu potasiu, în starea postprandială față de starea de repaus alimentar.

Pe scurt, această recenzie a datelor din literatura de specialitate realizată de solicitant cu privire la amploarea efectului alimentelor asupra vitezei de absorbție în asociere cu formulările diclofenacului cu eliberare imediată a permis să se concluzioneze că, în medie, aceasta a atins o reducere de 50% a Cmax și diferite întârzieri ale tmax, fără nicio pierdere în nivelul expunerii sistemice. Având în vedere dovezile solide privind un efect al alimentelor asupra Cmax și Tmax, s-a concluzionat că acest efect este dependent atât de substanța activă, cât și de formulare.

Pe baza recenziei datelor din literatura de specialitate, care include săruri de potasiu și sodiu, precum și acidul, CHMP a fost de acord cu solicitantul că efectul alimentelor asupra Cmax pentru diclofenac este dependent atât de substanța activă, cât și de formulare.

În timpul procedurii a fost solicitată și recomandarea grupului de lucru pentru farmacocinetică. Pe scurt, grupul de lucru pentru farmacocinetică a considerat că în condiții postprandiale Cmax este foarte variabil; raportul Cmax în condiții postprandiale/condiții de repaus alimentar a variat în intervalul 26-73% pentru diferitele formulări și că formulările care sunt bioechivalente în stare postprandială este posibil să nu fie bioechivalente în stare de repaus alimentar, în special dacă forma farmaceutică este diferită. Prin urmare, întrucât Diclofenac epolamină comprimate și produsul de referință diclofenac epolamină granule pentru soluție orală sunt forme farmaceutice diferite și deoarece datele din literatura de specialitate demonstrează că efectul alimentelor asupra Cmax pentru diclofenac nu este dependent doar de substanța activă, ci și de formulare, în această situație se poate concluziona cu privire la bioechivalența numai dacă aceasta este dovedită atât în condiții postprandiale, cât și în condiții de repaus alimentar. CHMP a aprobat recomandarea grupului de lucru pentru farmacocinetică.

În timpul reuniunii CHMP solicitantul și-a prezentat opiniile în cursul unei explicații orale. A fost prezentat un rezumat al studiului de bioechivalență în condiții de repaus alimentar, precum și o recenzie a datelor din literatura de specialitate. Cu toate că solicitantul a susținut că, pe baza literaturii de specialitate prezentate, lipsa bioechivalenței în stare de repaus alimentar este un factor prognostic pentru lipsa bioechivalenței în stare postprandială, CHMP a considerat că argumentul invers, și anume că bioechivalența în stare de repaus alimentar este un factor de prognostic pentru bioechivalența în stare postprandială, nu poate fi confirmat în lipsa oricărei dovezi care să îl susțină.

Prin urmare, CHMP a considerat că bioechivalența Diclofenac epolamină comprimate cu produsul de referință diclofenac epolamină granule pentru soluție nu a fost demonstrată pentru această cerere de autorizare a introducerii pe piață în temeiul articolului 10 alineatul (1), întrucât nu se poate concluziona cu privire la bioechivalența în absența unui studiu de bioechivalență în stare postprandială. Prin urmare, CHMP consideră ca raportul beneficiu-risc nu este favorabil.

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.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Regatul Unit în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, în cursul căreia Franța și Slovacia au ridicat obiecții care au fost considerate drept un risc grav potențial pentru sănătatea publică;
- comitetul a analizat datele prezentate de solicitant în susținerea acestui medicament, Diclofenac (Altergon) 50 mg comprimate;
- având în vedere literatura de specialitate disponibilă, care demonstrează că C_{max} pentru diferite formulări ale diclofenacului este afectat în mod diferit în condiții postprandiale, comitetul a considerat că, în acest caz, bioechivalența Diclofenac 50 mg comprimate cu produsul de referință Flector granule pentru soluție orală trebuie demonstrată și în condiții postprandiale;
- prin urmare, comitetul a concluzionat că nu există date adecvate care să susțină un raport beneficiu-risc favorabil pentru medicamentul Diclofenac 50 mg comprimate.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Diclofenac nu este favorabil.

Prin urmare, comitetul recomandă refuzul acordării autorizației de introducere pe piață pentru Diclofenac (Altergon) în statul membru de referință și în statele membre interesate.