

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Základné informácie

Liek Diclofenac 50 mg tablety obsahuje diklofenak epolamín, soľ diklofenaku vytvorenú kombináciou kyseliny diklofenamovej a terciárneho amínu N-(2-hydroxyetyl)-pyrolidínu. Diklofenak je nesteroidný protizápalový liek (NSAID), ktorý zabraňuje syntéze prostaglandínov inhibíciou izoenzýmov COX-1 a COX-2 dráhy kyseliny arachidónovej.

Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek Diclofenac (epolamín) 50 mg tablety s okamžitým uvoľňovaním bola predložená podľa článku 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES. Žiadateľ na podporu tejto žiadosti o povolenie na uvedenie na trh predložil jednu štúdiu, v ktorej sa preukázala biologická rovnocennosť tabliet diklofenak epolamínu s granulátom (diklofenak epolamín) na perorálny roztok Flector u zdravých dobrovoľníkov v podmienkach užívania lieku nalačno. Okrem toho komparatívne testovanie rozpustnosti pri pH 5,5 preukázalo okamžité uvoľňovanie z testovaného aj z referenčného lieku, čo sa použilo na podporu komparatívnej rýchlosti a rozsahu absorpcie *in vivo* v podmienkach užívania lieku s jedlom.

Časť 4.2 v predložennom súhrne charakteristických vlastností lieku pre liek Diclofenac (epolamín) 50 mg tablety s okamžitým uvoľňovaním je v súlade s referenčným liekom a odporúča, že: „... tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť pohárom vody, prednostne počas jedla alebo po jedle. V prípade akútnej krízy sa odporúča užívať tablety pred jedlom.“

Namietajúce členské štáty EÚ však argumentovali, že vplyv jedla na C_{max} môže v prípade diklofenaku závisieť od formy a že na základe dostupných dôkazov môže potenciálny rozdiel v biologickej dostupnosti (pokles C_{max} až na 70 %) dosiahnuť takú vysokú úroveň, že sa naruší bezpečné a účinné používanie lieku. Vzhľadom na to sa argumentovalo, že je potrebné požiadať o vykonanie štúdie skúmajúcej užívanie lieku s jedlom, aby sa vylúčilo akékoľvek riziko biologickej nerovnocennosti v podmienkach užívania lieku s jedlom. Výhrada týkajúca sa potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie sa nevyriešila a referenčný členský štát predložil tento postup koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh).

Počas konania o postúpení veci koordinačnej skupine CMDh, ktoré nasledovalo, sa nemohla dosiahnuť zhoda, keďže namietajúci členský štát EÚ trval na svojich námietkach, ktoré môžu predstavovať potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie. Koordinačná skupina CMDh preto predložila túto záležitosť výboru CHMP prostredníctvom konania o postúpení veci podľa článku 29 ods. 4.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Žiadateľ predložil údaje z jednej štúdie biologickej rovnocennosti tabliet diklofenak epolamínu s granulátom na perorálny roztok Flector u zdravých dobrovoľníkov v podmienkach užívania lieku nalačno. Bola to otvorená randomizovaná skrížená štúdia 2 x 2 s prijateľným rozvrhom, v ktorej sa podávala jedna dávka. Definované kritériá biologickej rovnocennosti boli splnené pre C_{max} aj pre AUC. Výsledky komparatívnej štúdie biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno preukázali biologickú rovnocennosť medzi referenčným a testovaným liekom pre všetky farmakokinetické parametre.

Na podporu tejto žiadosti však neboli predložené žiadne údaje na preukázanie vplyvu jedla v prípade testovaného a referenčného lieku vzhľadom na to, že v odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.2 sa uvádza, že tablety diklofenak epolamínu sa majú prehltnúť celé a zapíť pohárom vody, prednostne počas jedla alebo po jedle.

Žiadateľ okrem toho uskutočnil na žiadosť výboru CHMP bibliografické vyhľadávanie v databázach Medline a Embase. V prípade diklofenak epolamínu nebola identifikovaná žiadna štúdia skúmajúca

vplyv jedla. Pokiaľ ide o sodnú a draselnú soľ a kyselinu, vplyv jedla je zjavný vo väčšine štúdií. Priemerné zníženie C_{max} pozorované pri užívaní lieku s jedlom je v rozsahu 21 % – 69 %. K dispozícii sú obmedzené porovnania v rámci štúdie. Podľa Desjardinsa a kol. (2015)¹ sa zistil 60 % pokles C_{max} v prípade kapsuly kyseliny diklofenakovej v porovnaní so 43 % poklesom C_{max} v prípade tablety obsahujúcej draselnú soľ v podmienkach užívania lieku s jedlom v porovnaní s užívaním lieku nalačno. Chen a kol. (2015)² uvádzajú 69 % zníženie C_{max} v prípade pufrovaného draselného roztoku v porovnaní s 28 % znížením v prípade tablety obsahujúcej draselnú soľ v podmienkach užívania lieku s jedlom v porovnaní s užívaním lieku nalačno.

Toto preskúmanie literatúry žiadateľom, pokiaľ ide o rozsah vplyvu jedla na rýchlosť absorpcie v prípade foriem diklofenaku s okamžitým uvoľňovaním, teda umožnilo vyvodiť záver, že sa dosiahlo priemerne 50 % zníženie C_{max} a rôzne oneskorenia T_{max}, bez akejkoľvek straty množstva systémového vystavenia. Vzhľadom na jasné dôkazy o vplyve jedla na C_{max} a T_{max} možno dospieť k záveru, že tento vplyv závisí od látky lieku, aj od formy.

Výbor CHMP súhlasil so žiadateľom, že vplyv jedla na C_{max} diklofenaku závisí od látky lieku, aj od formy, a to na základe preskúmania literatúry zahŕňajúceho draselnú a sodnú soľ a kyselinu.

Počas tohto konania bola tiež požiadaná o názor pracovná skupina pre farmakokinetiku (PKWP). Názor pracovnej skupiny PKWP bol takýto: v podmienkach užívania lieku s jedlom je C_{max} vysoko variabilná; pomer C_{max} pri užívaní lieku s jedlom/nalačno je 26 – 73 % pre rôzne formy, pričom formy, ktoré sú biologicky rovnocenné v podmienkach užívania lieku nalačno nemusia byť biologicky rovnocenné v podmienkach užívania lieku s jedlom, najmä ak je forma dávkovania odlišná. Teda vzhľadom na to, že tablety diklofenak epolamínu a granulát diklofenak epolamínu na perorálny roztok v referenčnom lieku sú odlišné perorálne liekové formy a keďže údaje z literatúry dokazujú, že vplyv jedla na C_{max} diklofenaku nezávisí len od látky lieku, ale aj od formy, v tomto prípade sa môže vyvodiť záver o biologickej rovnocennosti len v prípade, ak sa biologická rovnocennosť preukáže v podmienkach užívania lieku s jedlom, ako aj v podmienkach užívania lieku nalačno. Výbor CHMP schválil odporúčanie pracovnej skupiny PKWP.

Žiadateľ prestavil svoje stanovisko v rámci ústneho vysvetlenia na zasadnutí výboru CHMP. Bol predložený súhrn štúdie biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno a bol tiež predložený prehľad literatúry. Hoci žiadateľ argumentoval, že neprítomnosť biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno predpokladá na základe predloženej literatúry neprítomnosť biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku s jedlom, výbor CHMP dospel k názoru, že nemožno trvať na opačnom argumente bez akéhokoľvek dôkazu na jeho podporu, t. j. že biologická rovnocennosť v podmienkach užívania lieku nalačno predpokladá biologickú rovnocennosť v podmienkach užívania lieku s jedlom.

Výbor CHMP preto zastáva stanovisko, že pre túto žiadosť o povolenie na uvedenie na trh podľa článku 10 ods. 1 sa nepreukázala biologická rovnocennosť tabliet diklofenak epolamínu s granulátom diklofenak epolamínu na perorálny roztok v referenčnom lieku, keďže záver o biologickej rovnocennosti sa nemôže vyvodiť pri absencii štúdie biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku s jedlom. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika je negatívny.

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.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie oznámenie o postúpení veci, ktoré iniciovalo Spojené kráľovstvo podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES, pričom Francúzsko a Slovensko mali námietky, ktoré sa považovali za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal údaje, ktoré predložil žiadateľ na podporu tohto konkrétneho lieku Diclofenac (Altergon) 50 mg tablety,
- výbor dospel k názoru, že v tomto prípade sa má biologická rovnocennosť lieku Diclofenac 50 mg tablety s referenčným liekom Flector granulát na perorálny roztok preukázať v podmienkach užívania lieku s jedlom, ako aj vzhľadom na dostupnú literatúru, ktorá dokazuje, že C_{max} rôznych foriem diklofenaku je ovplyvnená inak v podmienkach užívania lieku s jedlom,
- výbor preto dospel k záveru, že nie je k dispozícii dostatočné množstvo príslušných údajov na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizika tohto lieku Diclofenac 50 mg tablety.

Výbor teda usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Diclofenac nie je priaznivý.

Výbor preto odporúča zamietnuť povolenie na uvedenie lieku Diclofenac (Altergon) na trh v referenčnom členskom štáte a v dotknutých členských štátoch.