

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Osnovne informacije

Zdravilo Diclofenac 50 mg tablete vsebuje diklofenak epolamin, sol diklofenaka, ki nastane z reakcijo med diklofenaminsko kislino in terciarnim aminom N-(2-hidroksietil)-pirolidinom. Diklofenak je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), ki prek zaviranja izoenzimov COX-1 in COX-2 v poti arahidonske kisline zavira sintezo prostaglandinov.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Diclofenac (epolamin) 50 mg tablete s takojšnjim sproščanjem je bila predložena v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES. Predlagatelj je v podporo tej vlogi predložil študijo, ki je dokazovala biološko enakovrednost diklofenak epolamina v obliki tablet v primerjavi z zdravilom Flector (diklofenak epolamin) v obliki zrnca za peroralno raztopino pri zdravih prostovoljcih na prazen želodec. Poleg tega so s primerjalnim preskusom raztapljanja pri pH 5,5 dokazali takojšnje sproščanje preskusnega in referenčnega zdravila, s čimer so podprli primerljivo hitrost in obseg absorpcije *in vivo* na poln želodec.

Poglavje 4.2 predlaganega povzetka glavnih značilnosti zdravila Diclofenac (epolamin) 50 mg tablete s takojšnjim sproščanjem je v skladu z besedilom za referenčno zdravilo in priporoča, da se: *'... tablete zaužijejo cele, s kozarcem vode, najbolje med obrokom ali po njem. V primeru akutne krize se priporoča, da se tablete zaužijejo pred obrokom.'*

Države članice EU, ki so ugovarjale, so trdile, da je vpliv hrane na C_{max} v primeru diklofenaka lahko odvisen od formulacije in da razpoložljivi dokazi kažejo, da je morebitna razlika v biološki uporabnosti (zmanjšanje C_{max} do 70 %) lahko tako velika, da ogrozi varno in učinkovito uporabo zdravila. Z upoštevanjem navedenega so trdile, da je treba zahtevati študijo z jemanjem zdravila na poln želodec, da se izključi tveganje za biološko neenakovrednost pri jemanju na poln želodec. Pomislek o morebitnem resnem tveganju za javno zdravje je ostal in referenčna država članica je postopek napotila na skupino CMDh.

Med napotitvenim postopkom v okviru skupine CMDh ni bilo mogoče doseči soglasja, saj so države članice EU, ki so ugovarjale, vztrajale pri pomisleku, ki po njihovem mnenju pomeni morebitno resno tveganje za javno zdravje. Skupina CMDh je zato zadevo v skladu z napotitvenim postopkom po členu 29(4) napotila na CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Predlagatelj je predložil podatke študije biološke enakovrednosti z diklofenak epolaminom v obliki tablet v primerjavi z zdravilom Flector v obliki zrnca za peroralno raztopino pri zdravih prostovoljcih na prazen želodec. To je bila odprta, randomizirana navzkrižna študija 2x2 z enkratnim odmerjanjem in sprejemljivo zasnovo. Vrednosti C_{max} in AUC sta izpolnjevali vnaprej določena merila za biološko enakovrednost. Rezultati primerjalne študije biološke uporabnosti na prazen želodec dokazujejo biološko enakovrednost referenčnega in preskusnega zdravila za vse farmakokinetične parametre.

Vendar pa niso bili predloženi nobeni podatki, ki bi dokazali vpliv hrane pri preskusnem in referenčnem zdravilu in s katerimi bi podprli vlogo, saj priporočila v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila navajajo, da je zdravilo Diclofenac epolamine tablete treba zaužiti cele skupaj s kozarcem vode, najbolje med obrokom ali po njem.

Kot je zahteval CHMP, je predlagatelj opravil bibliografsko iskanje po zbirkah podatkov Medline in Embase. Za zdravilo Diclofenac epolamine niso našli študije, ki bi proučevala vpliv hrane. Pri natrijevi in kalijeve soli ter kislini je vpliv hrane v večini študij očiten. Povprečno zmanjšanje C_{max}, opaženo pri jemanju s hrano, je v razponu med 21 % in 69 %. Na voljo so omejene primerjave znotraj študij. Po

Desjardins idr. (2015)¹ je bilo zmanjšanje Cmax na poln želodec v primerjavi z vrednostjo na prazen želodec pri diklofenakovi kislini v kapsulah 60-odstotno, pri kalijevih tabletah pa 43-odstotno. Chen idr. (2015)² so poročali o 69-odstotnem zmanjšanju Cmax pri puferirani kalijevi raztopini in 28-odstotnem zmanjšanju pri kalijevih tabletah na poln želodec v primerjavi z vrednostmi na prazen želodec.

Na podlagi tega pregleda literature, ki ga je opravil predlagatelj, o obsegu vpliva hrane na hitrost absorpcije pri formulacijah diklofenaka s takojšnjim sproščanjem je torej mogoče zaključiti, da se Cmax povprečno zmanjša za 50 %, zakasnitve tmax pa so različne, brez izgube obsega sistemske izpostavljenosti. Na podlagi močnih dokazov vpliva hrane na Cmax in Tmax se izpelje zaključek, da je ta vpliv odvisen tako od učinkovine kot od formulacije.

CMHP se je na podlagi pregleda literature, ki vključuje kalijeve in natrijeve soli ter kislino, strinjal s predlagateljem, da je vpliv hrane na Cmax diklofenaka odvisen od učinkovine in formulacije.

Med postopkom so poiskali tudi nasvet delovne skupine za farmakokinetiko. Stališče delovne skupine za farmakokinetiko je bilo, da je vrednost Cmax na poln želodec močno spremenljiva, razmerje med Cmax na poln in prazen želodec je bilo pri različnih formulacijah namreč v razponu med 26 in 73 %, in formulacije, ki so na prazen želodec biološko enakovredne, na poln želodec morda niso biološko enakovredne, zlasti če je farmacevtska oblika drugačna. Ker sta zdravilo Diclofenac epolamine tablete in referenčno zdravilo diklofenak epolamin zrnca za raztopino drugačni peroralni farmacevtski obliki in ker podatki iz literature kažejo, da vpliv hrane na Cmax diklofenaka ni odvisen samo od učinkovine, pač pa tudi od formulacije, se o biološki enakovrednosti lahko sklepa le, če se dokaže na poln in prazen želodec. CHMP je sprejel nasvet delovne skupine za farmakokinetiko.

Med srečanjem CHMP je predlagatelj ustno predstavil svoje stališče. Predstavil je povzetek študije biološke enakovrednosti z jemanjem na prazen želodec in pregled predložene literature. Čeprav je predlagatelj trdil, da na podlagi predložene literature neobstoj biološke enakovrednosti na prazen želodec napoveduje tudi neobstoj biološke enakovrednosti na poln želodec, je CHMP menil, da obratnega argumenta brez podpornih dokazov ni mogoče podpreti, tj. da biološka enakovrednost na prazen želodec napoveduje biološko enakovrednost na poln želodec.

Zato je CHMP menil, da biološka enakovrednost zdravila Diclofenac epolamine tablete in referenčnega zdravila diklofenak epolamin zrnca za raztopino pri tej vlogi za pridobitev dovoljenja za promet v skladu s členom 10(1) ni bila dokazana, saj brez študije biološke enakovrednosti na poln želodec ni mogoče sklepati o biološki enakovrednosti. Zato je CMHP menil, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES, ki jo je sprožilo Združeno kraljestvo, pri čemer sta Francija in Slovaška navedli pomisleke, ki naj bi pomenili morebitno resno tveganje za javno zdravje;
- odbor je pregledal podatke, ki jih je v podporo tega konkretnega zdravila Diclofenac (altergon) 50 mg tablete predložil predlagatelj;

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.

- odbor je menil, da je treba v tem primeru dokazati biološko enakovrednost med zdravilom Diclofenac 50 mg tablete in referenčnim zdravilom Flector zrnca za peroralno raztopino tudi na poln želodec, saj razpoložljiva literatura dokazuje, da je vpliv hrane na Cmax pri različnih formulacijah diklofenaka različen;
- odbor je zato zaključil, da ni dovolj ustreznih podatkov, ki bi podpirali pozitivno razmerje med koristmi in tveganji zdravila Diclofenac 50 mg tablete.

Zato je odbor presodil, da razmerje med koristmi in tveganji zdravila Diclofenac ni ugodno.

Odbor tako priporoča zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Diclofenac (altergon) v referenčni in zadevnih državah članicah.