

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Bakgrund

Diclofenac 50 mg tabletter innehåller diklofenakepolamin, ett salt av diklofenak, vilket bildas genom kombinationen av diklofenamsyra med den tertiära aminen N-(2-hydroxietyl)-pyrrolidin. Diclofenac tillhör läkemedelsklassen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och hämmar prostaglandinsyntesen via hämning av de båda isoenzymerna COX-1 och COX-2 i metabolismvägen för arakidonsyra.

Ansökan om godkännande för försäljning av Diclofenac (epolamin) 50 mg tabletter med omedelbar frisättning lämnades in i enlighet med artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG. Till stöd för denna ansökan om godkännande för försäljning lämnade sökanden in en studie som påvisade bioekvivalens mellan diklofenakepolamin tabletter och Flector (diklofenakepolamin) granulat för oral lösning till friska frivilliga i fastande tillstånd. Under jämförande upplösningstester vid pH 5,5 påvisades dessutom en omedelbar frisättning från test- och referensprodukten, som användes till stöd för den jämförande absorptionshastigheten och -graden *in vivo* efter intag av föda.

Avsnitt 4.2 i den föreslagna produktresumén till Diclofenac (epolamin) 50 mg tabletter med omedelbar frisättning överensstämmer med referensprodukten och rekommenderar att ... *tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten, helst under eller efter måltider. Vid en akut kris rekommenderas det att tabletterna tas före måltiderna.*

De invändande medlemsstaterna menade dock att födans effekt på C_{max} kan vara beredningsberoende i fallet diklofenak, samt att de tillgängliga beläggen tyder på att den potentiella biotillgängligheten (C_{max}-minskning på upp till 70 procent) kan nå en så hög nivå att den äventyrar en säker och effektiv användning av läkemedlet. Mot denna bakgrund menade man att det var nödvändigt att begära en icke-fastande studie för att utesluta all risk för icke bio-ekvivalens efter intag av föda. Farhågorna över den potentiellt allvarliga risken för folkhälsan kvarstod och referensmedlemsstaten hänsköt förfarandet till CMD(h).

Under CMD(h):s efterföljande skiljedomsförfarande kunde ingen konsensus uppnås eftersom de invändande medlemsstaterna bibehöll sina invändningar, som antogs gälla en potentiell allvarlig folkhälsorisk. CMD(h) hänsköt därför frågan till CHMP genom ett skiljedomsförfarande enligt artikel 29.4.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Sökanden lämnade in data från en bioekvivalensstudie där diklofenakepolamin tabletter jämfördes med Flector granulat för oral lösning när det gavs till friska frivilliga i fastande tillstånd. Detta var en singeldos, öppen, randomiserad 2x2 crossover-studie av godkänd utformning. De fördefinierade kriterierna för bioekvivalens uppfylldes för både C_{max} och AUC. Resultaten av den jämförande biotillgänglighetsstudien i fastande tillstånd visade på bioekvivalens mellan referens- och testprodukten för samtliga farmakokinetiska parametrar.

Emellertid lämnades inga data in för att visa på födans effekt mellan test- och referensprodukten till stöd för denna ansökan, med tanke på produktresuméns rekommendation i avsnitt 4.2 att Diclofenac epolamin tabletter ska sväljas hela med ett glas vatten, helst under eller efter måltider.

Såsom begärts av CHMP genomförde sökanden även en bibliografisk sökning på databaserna Medline och Embase. Ingen födoeffektsstudie identifierades med Diclofenac epolamin. Vad gäller natrium- och kaliumsaltet, och syran, är en födoeffekt tydlig i de flesta studier. Den genomsnittliga minskningen av C_{max} som setts med föda varierar från 21 procent till 69 procent. Det fanns bara begränsade

jämförelser inom studier. Enligt Desjardins et al (2015)¹ sänktes C_{max} med 60 procent för en kapsel med diklofenaksyra, jämfört med sänkt C_{max} på 43 procent för en kaliumtablett, efter intag av föda jämfört med fastande tillstånd. Chen et al (2015)² rapporterade ett sänkt C_{max} på 69 procent för en buffrad kaliumlösning, jämfört med en sänkning på 28 procent för en kaliumtablett, efter intag av föda jämfört med fastande tillstånd.

Sökandens litteraturgranskning om storleksordningen av födoeffekten på absorptionshastigheten med diklofenak-beredningar med omedelbar frisättning visade att den i genomsnitt uppnådde ett sänkt C_{max} på 50 procent och olika fördröjningar på T_{max}, utan någon förlust av mängden systemisk exponering. Med tanke på de starka beläggen för födans effekt på C_{max} och T_{max} dras slutsatsen att denna effekt är både läkemedelssubstans- och beredningsberoende.

CHMP enades med sökanden om att litteraturgranskningen visar att födans effekt på C_{max} för diklofenak är både läkemedelssubstans- och beredningsberoende, vilket innefattar kalium- och natriumsalter, samt syran.

Råd inhämtades även från PKWP under detta förfarande. Sammanfattningsvis fann PKWP att C_{max} är högst varierande efter intag av föda. C_{max}-kvoten av icke-fastande/fastande varierade mellan 26–73 procent för de olika beredningarna, och beredningar som är bioekvivalenta i fastande tillstånd kanske inte är bioekvivalenta efter intag av föda, särskilt om doseringsformen är en annan. Eftersom Diclofenac epolamin tabletter och referensprodukten diklofenakepolamin granulat för lösning är olika orala farmaceutiska beredningar, och eftersom litteratordata i detta fall visar att födans effekt på C_{max} för diklofenak inte bara är beroende av läkemedelssubstansen utan också av beredningen, kan slutsats om bioekvivalens bara dras om bioekvivalens påvisas såväl efter intag av föda som i fastande tillstånd. CHMP godkände PKWP:s råd.

Under CHMP:s möte lade sökanden fram sin uppfattning i en muntlig förklaring. En sammanfattning lades fram av bioekvivalensstudien i fastande tillstånd liksom en granskning av den inlämnade litteraturen. Även om sökanden menade att den inlämnade litteraturen ger belägg för att en misslyckad bioekvivalens i fastande tillstånd är prediktivt för en misslyckad bioekvivalens efter intag av föda, ansåg CHMP att det omvända argumentet måste avvisas, dvs. att bioekvivalens i fastande tillstånd är prediktivt för en misslyckad bioekvivalens efter intag av föda, utan belägg som stödjer detta.

Därför anser CHMP att bioekvivalensen mellan Diclofenac epolamin tabletter och referensprodukten diklofenakepolamin granulat för lösning inte har påvisats för denna ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 10.1, eftersom en slutsats om bioekvivalens inte kan dras i brist på en bioekvivalensstudie efter intag av föda. Därför anser CHMP att nytta-riskförhållandet är negativt.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av Förenade kungariket enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG där Frankrike och Slovakien väckte invändningar över en förment potentiell allvarlig folkhälsorisk.
- Kommittén granskade de data som sökanden lämnat in till stöd för det specifika läkemedlet Diclofenac (Altergon) 50 mg tabletter.

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, 265-275.

- Kommittén ansåg att bioekvivalensen mellan Diclofenac 50 mg tabletter och referensprodukten Flector granulat för oral lösning i detta fall även bör påvisas efter intag av föda, eftersom den tillgängliga litteraturen visar att C_{max} för olika beredningar av diklofenak påverkas annorlunda efter intag av föda.
- Kommittén fann därför att det saknades lämpliga data till stöd för ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet Diclofenac 50 mg tabletter.

Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet för Diclofenac inte är gynnsamt.

Kommittén rekommenderar därför avslag på ansökan om godkännande för försäljning av Diclofenac (Altergon) i referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna.