Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem, via de administração dos medicamentos e dos requerentes nos Estados-membros

Estado-membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	ALTERGON ITALIA S.r.L Via dell'Industria 83030 Pietraderfusi, Avellino, ITALY	DICLOFENAC ALTERGON 50 MG TABLETY	50 mg	Comprimido	Via oral
França	ALTERGON ITALIA S.r.L Via dell'Industria 83030 Pietraderfusi, Avellino, ITALY	DICLOFENAC ALTERGON	50 mg	Comprimido	Via oral
República Eslovaca	ALTERGON ITALIA S.r.L Via dell'Industria 83030 Pietraderfusi, Avellino, ITALY	Diclofenac ALTERGON 50 mg	50 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	ALTERGON ITALIA S.r.L Via dell'Industria 83030 Pietraderfusi, Avellino, ITALY	DICLOFENAC EPOLAMINE ALTERGON 50MG TABLETS	50 mg	Comprimido	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Antecedentes

Diclofenac 50 mg comprimidos contém diclofenac epolamina, um sal do diclofenac, formado pela combinação de ácido diclofenâmico com a amina terciária N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina. Diclofenac é um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) que inibe a síntese de prostaglandinas através da inibição de ambas as isoenzimas COX-1 e COX-2 da via do ácido araquidónico.

O pedido de autorização de introdução no mercado (pedido de AIM) para Diclofenac (epolamina) 50 mg comprimidos de libertação imediata foi submetido de acordo com o artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE. Para sustentar este pedido de AIM, o requerente apresentou um estudo que demonstrou a bioequivalência de diclofenac epolamina comprimidos vs. Flector (diclofenac epolamina) grânulos para solução oral em voluntários saudáveis em jejum. Além disso, testes comparativos de dissolução a um pH de 5,5 demonstraram uma libertação imediata a partir do medicamento de teste e de referência, tendo sido usados para sustentar a taxa comparativa e o grau de absorção *in vivo* no estado pós-prandial.

A secção 4.2 do RCM proposto para Diclofenac (epolamina) 50 mg comprimidos de libertação imediata está em linha com o medicamento de referência e recomenda que: «... os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água, preferencialmente durante ou após as refeições. Em caso de crise aguda, é recomendado que os comprimidos sejam tomados antes das refeições.»

Contudo, os Estados-Membros da UE objetantes argumentaram que o efeito dos alimentos na $C_{m\acute{a}x}$ poderá ser dependente da formulação no caso do diclofenac e que, com base nos dados disponíveis, a potencial diferença de biodisponibilidade (diminuição da $C_{m\acute{a}x}$ de até 70 %) poderá atingir um nível tão elevado que comprometa o uso seguro e eficaz do medicamento. Considerando isto, foi argumentado que era necessário exigir um estudo no estado pós-prandial para excluir qualquer risco de bioinequivalência nesse estado. A preocupação de potencial risco grave para a saúde pública (PRGSP) foi mantida e o procedimento foi remetido pelo EMR para o CMDh.

Durante o procedimento de consulta em sede do CMDh que se seguiu, não foi possível alcançar um consenso pois os Estados-Membros objetantes mantiveram as suas objeções, que foram consideradas como representando um potencial risco grave para a saúde pública. Por conseguinte, o CMDh remeteu o assunto para o CHMP através de um procedimento de consulta nos termos do artigo 29.º, n.º 4.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

O requerente apresentou dados de um estudo de bioequivalência do diclofenac epolamina comprimidos vs. Flector grânulos para solução oral em voluntários saudáveis em condições de jejum. Tratava-se de um estudo de dose única, sem ocultação, aleatorizado, cruzado 2x2 com esquema aceitável. Os critérios predefinidos para bioequivalência foram satisfeitos quer para a $C_{m\acute{a}x}$ quer para a AUC. Os resultados do estudo comparativo de biodisponibilidade em condições de jejum demonstram a bioequivalência entre os medicamentos de referência e de teste para todos os parâmetros farmacocinéticos.

Contudo, não foram apresentados dados para mostrar o efeito dos alimentos entre o medicamento de teste e de referência para sustentar este pedido, dado que a recomendação do RCM na secção 4.2 é que Diclofenac epolamina comprimidos deve ser engolido inteiro com um copo de água, preferencialmente durante ou após as refeições.

Como solicitado pelo CHMP, o requerente também efetuou uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline e Embase. Não foi identificado nenhum estudo do efeito dos alimentos com Diclofenac epolamina. Para o sal de sódio e potássio e para o ácido, é evidente um efeito dos alimentos na

maioria dos estudos. A redução média da $C_{m\acute{a}x}$ observada com os alimentos varia de 21 % a 69 %. Estão disponíveis comparações limitadas no mesmo estudo. De acordo com Desjardins et al (2015)¹, verificou-se uma diminuição de 60 % da $C_{m\acute{a}x}$ para uma cápsula de diclofenac ácido, em comparação com uma diminuição de 43 % da $C_{m\acute{a}x}$ para um comprimido de potássio, no estado pós-prandial vs. em jejum. Chen et al (2015)² referiram uma redução de 69 % da $C_{m\acute{a}x}$ para uma solução tamponada de potássio vs. uma redução de 28 % para um comprimido de potássio, no estado pós-prandial vs. em jejum.

Em resumo, esta revisão da literatura pelo requerente sobre a magnitude do efeito dos alimentos na taxa de absorção com formulações de libertação imediata de diclofenac permitiu concluir que, em média, atingiu uma redução de 50 % da $C_{m\acute{a}x}$ e vários atrasos no $T_{m\acute{a}x}$, sem qualquer perda da quantidade de exposição sistêmica. Tendo em conta a forte evidência de um efeito dos alimentos na $C_{m\acute{a}x}$ e no $T_{m\acute{a}x}$, concluiu-se que este efeito depende tanto da substância farmacológica como da formulação.

O CHMP concordou com o requerente que o efeito dos alimentos na $C_{m\acute{a}x}$ do diclofenac depende tanto da substância farmacológica como da formulação, com base na revisão da literatura, o que inclui sais de potássio e sódio e o ácido.

Foi também procurado o aconselhamento do Grupo de Trabalho de Farmacocinética (PKWP) durante este procedimento. Em resumo, o PKWP considerou que, em condições pós-prandiais, a $C_{m\acute{a}x}$ é altamente variável; o quociente entre as $C_{m\acute{a}x}$ no estado pós-prandial/em jejum variou de 26-73 % para as diferentes formulações e as formulações que são bioequivalentes em condições de jejum poderão não ser bioequivalentes em condições pós-prandiais, especialmente se a forma farmacêutica for diferente. Por conseguinte, dado que Diclofenac epolamina comprimidos e o medicamento de referência diclofenac epolamina grânulos para solução oral são diferentes formulações farmacêuticas orais e uma vez que os dados da literatura mostram que o efeito dos alimentos na $C_{m\acute{a}x}$ do diclofenac não depende apenas da substância farmacológica mas também da formulação, neste caso, só se pode concluir da existência de bioequivalência se a bioequivalência for demonstrada em condições pós-prandiais e de jejum. O CHMP endossou o aconselhamento do PKWP.

Durante a reunião do CHMP, o requerente apresentou a sua opinião numa apresentação oral. Foi apresentado um resumo do estudo de bioequivalência em condições de jejum, bem como uma revisão da literatura submetida. Embora tenha sido alegado pelo requerente que uma falha da bioequivalência em condições de jejum é preditiva de uma falha de bioequivalência em condições pós-prandiais com base na literatura submetida, o CHMP considerou que o argumento inverso, ou seja, que a bioequivalência em condições de jejum é preditiva da bioequivalência em condições pós-prandiais, não podia ser acolhido sem quaisquer indícios que o sustentem.

Por conseguinte, o CHMP considera que a bioequivalência de Diclofenac epolamina comprimidos com o medicamento de referência diclofenac epolamina grânulos para solução oral não foi demonstrada para este pedido de autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 10.º, n.º 1, pois não foi possível concluir da bioequivalência na ausência de um estudo de bioequivalência em condições pós-prandiais. Por conseguinte, o CHMP considera que a relação risco-benefício é negativa.

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.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o Comité considerou a notificação da consulta iniciada pelo Reino Unido nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, onde a França e a Eslováquia levantaram objeções que foram consideradas um potencial risco grave para a saúde pública;
- o Comité analisou os dados apresentados pelo requerente para sustentar este medicamento particular Diclofenac (Altergon) 50 mg comprimidos;
- o Comité foi da opinião que, neste caso, a bioequivalência de Diclofenac 50 mg comprimidos vs. o medicamento de referência Flector grânulos para solução oral deve também ser demonstrada em condições pós-prandiais, face à literatura disponível que demonstra que a $C_{máx}$ de diferentes formulações de diclofenac é afetada de modos diferentes em condições pós-prandiais;
- o Comité concluiu, desta forma, que existia uma falta de dados apropriados para sustentar uma relação risco-benefício positiva do medicamento Diclofenac 50 mg comprimidos;

Consequentemente, o Comité considera que a relação risco-benefício de Diclofenac não é favorável.

Por conseguinte, o Comité recomenda a recusa da autorização de introdução no mercado de Diclofenac (Altergon) nos Estados-Membros de referência e envolvidos.