

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

### Основна информация

Diotop 75 mg/20 mg е продукт с фиксирана дозова комбинация, състоящ се от диклофенак натрий и омепразол. Всяка капсула с модифицирано освобождаване съдържа 75 mg диклофенак натрий (25 mg под формата на стомашно-устойчиви пелети и 50 mg под формата на пелети с удължено освобождаване) и 20 mg омепразол (стомашно-устойчиви пелети). Предложеното показание е: симптоматично лечение на ревматоиден артрит, остеоартрит и анкилозираш спондилит при възрастни пациенти, при които съществува риск от развитие на стомашни и/или дуоденални язви, свързани с НСПВС, които са подходящо контролирани с диклофенак и омепразол.

Съгласно член 10б от Директива 2001/83/ЕО заявителят Temmler Pharma GmbH подава в Германия (DE) заявление за разрешение за употреба (РУ) за Diotop 75 mg/20 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване. На 7 ноември 2016 г. с положително становище приключва децентрализирана процедура (ДЦП) с Обединеното кралство (УК) като референтна държава членка (РДЧ) и Австрия (АТ), Естония (ЕЕ), Литва (ЛТ), Латвия (LV) и Малта (МТ) като заинтересовани държави членки (ЗДЧ), (УК/Н/6135/001/DC). Заявлението за ДЦП е изтеглено от ЕЕ, ЛТ, МТ и LV по време на националната фаза. Тази процедура по сезиране се отнася за продуктите в УК, АТ и DE.

Съгласно член 10б от Директива 2001/83/ЕО следва да се представят нови клинични или неклинични изпитвания, свързани с комбинацията (макар не за отделните активни вещества). Съгласно том 2А, глава 1, точка 5.5 от Указанията към заявителите<sup>1</sup> обаче може да се приеме смесено досие. Заявителят е представил преглед на литературата, свързана с употребата на диклофенак и омепразол в комбинация. Освен това заявителят се позовава на съответните клинични насоки.

Референтната държава членка (РДЧ) УК счита, че са представени достатъчно доказателства в подкрепа на профила на безопасност и ефикасност на Diotop 75 mg/20 mg. Становището на DE обаче е, че тази конкретна комбинация от диклофенак/омепразол в конкретните дози 75 mg/20 mg, прилагани веднъж дневно, никога не е била изследвана в нито едно публикувано проучване и не са генерирани нови клинични данни. DE счита, че екстраполацията между различните вещества, дози и проучвания не се счита за приемлив подход и следователно безопасността и ефикасността на Diotop 75 mg/20 mg не е установена в достатъчна степен.

Отбелязва се, че е демонстрирана биоеквивалентността между свободната комбинация на признатите референтни лекарствени форми на отделните монокомпоненти и предлагания продукт с фиксирана комбинация и няма нерешени проблеми по отношение на въпросите, свързани с качеството и на неклиничните въпроси.

## Цялостно обобщение на научната оценка на СМНР

Diotop 75 mg/20 mg е предназначен за симптоматично лечение на ревматоиден артрит, остеоартрит и анкилозираш спондилит при възрастни пациенти, при които съществува риск от развитие на стомашни и/или дуоденални язви, свързани с НСПВС, които са подходящо контролирани с диклофенак и омепразол.

Демонстрирана е биоеквивалентност между Diotop 75 mg/20 mg и свободната комбинация на признатите референтни лекарствени форми на отделните монокомпоненти.

<sup>1</sup> Том 2А, глава 1 от Указанията към заявителите  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a\\_chap1\\_201507.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf)

Доказан е съответният принос на омепразол за постигане на желания терапевтичен ефект на продукта; добавянето на инхибитор на протонната помпа при пациентите, нуждаещи се от дългосрочна употреба на НСПВС, които са изложени на риск от гастродуоденална улцерация, е препоръчано по-рано от CHMP. Освен това, в съответствие с процедурата по член 30 на Директива 2001/83/ЕО относно Losec и свързани с него имена (ЕМЕА/Н/А-30/1001), хармонизираните показания за продукти, съдържащи омепразол, включват предотвратяване на стомашни и дуоденални язви, свързани с НСПВС, при пациенти, изложени на риск, чрез омепразол в доза от 20 mg дневно. Освен това има литературни данни от няколко големи РКИ, подкрепящи безопасността и ефикасността на омепразол 20 mg дневно за лечение, поддържане и/или профилактика на гастродуоденална улцерация, свързана с НСПВС, при пациенти с артрит.

В ЕС ежедневната доза от 75 mg диклофенак е одобрена за други продукти, съдържащи диклофенак, за симптоматично лечение на ревматични заболявания. Тази конкретна доза се подкрепя и от библиографски доказателства, представени от заявителя. Данните от проучвания на по-високи дози диклофенак или други НСПВС могат да бъдат екстраполирани, за да се подкрепи ефикасността и безопасността на специфичната комбинация. Освен това не се очаква механизмите за стомашно-чревна токсичност, свързана с НСПВС, и гастропротективният ефект на омепразол да се различават в различните проучвания с неселективни НСПВС, които са свързани с риск от усложнения от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт. CHMP отбелязва също така, че въз основа на епидемиологичните данни, при диклофенак 75 mg дневна доза съществува риск от усложнения на стомашно-чревния тракт.

CHMP признава, че няма литературни данни относно специфичната свободна комбинация от диклофенак 75 mg дневна доза и омепразол 20 mg дневна доза. CHMP обаче взема под внимание насоките относно клиничното разработване на лекарствени продукти с фиксирана комбинация<sup>2</sup> и достига до консенсус, че разработването на Diotop 75 mg/20 mg е в съответствие с тях, тъй като насоките не изключват екстраполация от по-високи дози и от различни вещества, ако е научно обосновано. Поради това CHMP счита, че в контекста на хармонизираното показание за защита на стомаха за продукти в Европейския съюз, съдържащи омепразол, всички данни, представени от заявителя, и добре известния профил на безопасност и ефикасност на омепразол и диклофенак, терапевтичната ефикасност и безопасността на Diotop 75 mg/20 mg е подходящо обоснована. DE се съгласява със заключението на CHMP.

Въз основа на прегледа на всички налични данни CHMP счита, че съотношението полза/риск на Diotop 75 mg/20 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване и свързаните с тях имена е благоприятно, и поради това препоръчва издаването на разрешение за употреба.

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- Комитетът разгледа сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, при което Германия повдига възражения, свързани със сериозен риск за общественото здраве;
- Комитетът разгледа всички данни, представени от заявителя в подкрепа на Diotop 75 mg/20 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване;
- Комитетът разгледа оценъчния доклад на (съ)докладчика;
- Комитетът е на мнение, че представените библиографски данни показват в достатъчна степен безопасността и ефикасността на предлагания продукт с фиксирана дозова комбинация.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Diotop 75 mg/20 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване и свързаните с него имена е благоприятно, и поради

това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствени продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP. Продуктовата информация остава съгласно окончателната версия, постигната по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP.