

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Podkladové informace

Diotop 75 mg / 20 mg je kombinovaný přípravek s fixní dávkou, který obsahuje diklofenak sodný a omeprazol. Jedna tobolka s řízeným uvolňováním obsahuje 75 mg diklofenaku sodného (25 mg ve formě enterosolventních pelet a 50 mg ve formě pelet s prodlouženým uvolňováním) a 20 mg omeprazolu (ve formě enterosolventních pelet). Navrhovanou indikací je: symptomatická léčba revmatoidní artritidy, osteoartritidy a ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů s rizikem vzniku žaludečních vředů a/nebo vředů dvanáctníku spojených s užíváním nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků, jejichž onemocnění je adekvátně kontrolováno diklofenakem a omeprazolem.

Žadatel, společnost Temmler Pharma GmbH, předložila v Německu podle článku 10b směrnice 2001/83/ES žádost o registraci přípravku Diotop 75 mg / 20 mg ve formě tvrdých tobolek s řízeným uvolňováním. Decentralizovaný postup se Spojeným královstvím jako referenčním členským státem a Estonskem, Litvou, Lotyšskem, Maltou a Rakouskem jako dotčenými členskými státy byl dne 7. listopadu 2016 uzavřen s příznivým výsledkem (UK/H/6135/001/DC). Žádost o decentralizovaný postup byla v Estonsku, Litvě, Lotyšsku a na Maltě stažena během vnitrostátní fáze. Postup přezkoumání se týká přípravků ve Spojeném království, Rakousku a Německu.

Podle článku 10b směrnice 2001/83/ES by měly být předloženy nové klinické nebo neklinické studie týkající se uvedené kombinace léčivých látek (nikoliv jednotlivých léčivých látek). Podle oznámení pro žadatele ve svazku 2A kapitole 1 bodě 5.5¹ lze nicméně přijmout smíšenou dokumentaci. Žadatel předložil přehled literatury o používání diklofenaku a omeprazolu v kombinaci. Žadatel navíc odkazuje na příslušné klinické pokyny.

Referenční členský stát Spojené království se domnívá, že předložené důkazy jsou pro podporu profilu bezpečnosti a účinnosti přípravku Diotop 75 mg / 20 mg dostatečné. Stanovisko Německa však bylo takové, že tato konkrétní kombinace diklofenaku a omeprazolu se specifickou dávkou 75 mg / 20 mg jednou denně nebyla nikdy zkoumána v žádné publikované studii a nebyly získány žádné nové klinické údaje. Německo se domnívalo, že extrapolace mezi různými látkami, dávkami a studiemi není považována za přijatelný přístup, a bezpečnost a účinnost přípravku Diotop 75 mg / 20 mg tudíž nebyla dostatečně prokázána.

Je třeba poznamenat, že bioekvivalence byla prokázána mezi volnou kombinací schválených referenčních přípravků sestávajících z jednotlivých složek a navrhovaným přípravkem s fixní kombinací a že nepřetrvávají žádné obavy ohledně kvality a neklinických otázek.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Přípravek Diotop 75 mg / 20 mg je určen k symptomatické léčbě revmatoidní artritidy, osteoartritidy a ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů s rizikem vzniku žaludečních vředů a/nebo vředů dvanáctníku spojených s užíváním nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků, jejichž onemocnění je adekvátně kontrolováno diklofenakem a omeprazolem.

Byla prokázána bioekvivalence mezi přípravkem Diotop 75 mg / 20 mg a volnou kombinací schválených referenčních přípravků sestávajících z jednotlivých složek.

Byl prokázán významný podíl omeprazolu na požadovaném terapeutickém účinku přípravku. Výbor CHMP v minulosti doporučil přidání inhibitoru protonové pumpy u pacientů, u nichž je nutné dlouhodobé užívání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků a kteří jsou ohroženi vznikem

¹ Oznámení pro žadatele ve svazku 2A kapitoly 1:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf.

gastroduodenální ulcerace. Kromě toho v souladu s postupem podle článku 30 směrnice 2001/83/ES týkajícího se přípravku Losec a souvisejících názvů (EMA/H/A-30/1001) zahrnují sjednocené indikace přípravků obsahujících omeprazol prevenci žaludečních a dvanáctíkových vředů spojených s užíváním nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků u rizikových pacientů, a to v dávce 20 mg omeprazolu denně. Kromě toho jsou k dispozici údaje z literatury, které byly získány z několika rozsáhlých randomizovaných klinických studií a podporují bezpečnost a účinnost omeprazolu v dávce 20 mg denně k léčbě, kontrole a/nebo prevenci gastroduodenální ulcerace spojené s užíváním nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků u pacientů s artritidou.

Denní dávka diklofenaku 75 mg je v EU schválena pro jiné přípravky obsahující diklofenak určené k symptomatické léčbě revmatických onemocnění. Tuto konkrétní dávku podporují rovněž údaje z literatury předložené žadatelem. Na podporu účinnosti a bezpečnosti této konkrétní kombinace lze extrapolovat údaje ze studií vyšších dávek diklofenaku nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků. Navíc se nepředpokládá, že by se mechanismy gastrointestinální toxicity související s nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky a účinnost omeprazolu z hlediska ochrany gastrointestinálního traktu lišily mezi různými zkoumanými neselektivními nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky, které jsou všechny spojovány s rizikem rozvoje komplikací horního gastrointestinálního traktu. Výbor CHMP rovněž konstatoval, že na základě epidemiologických údajů existuje riziko gastrointestinálních komplikací v souvislosti s diklofenakem 75 mg jednou denně.

Výbor CHMP uznal, že nejsou k dispozici žádné údaje z literatury týkající se konkrétní volné kombinace diklofenaku 75 mg jednou denně a omeprazolu 20 mg jednou denně. Výbor CHMP vzal nicméně v úvahu Pokyny pro klinický vývoj kombinovaných léčivých přípravků s fixní dávkou² a dospěl k závěru, že vývoj přípravku Diotop 75 mg / 20 mg je v souladu s těmito pokyny, neboť pokyny nevyklučují extrapolaci z vyšších dávek a různých látek, pokud je to vědecky odůvodněné. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že s ohledem na sjednocenou indikaci ochrany gastrointestinálního traktu pro přípravky obsahující omeprazol v Evropské unii, veškeré údaje předložené žadatelem a dobře známý profil bezpečnosti a účinnosti omeprazolu a diklofenaku jsou terapeutická účinnost a bezpečnost přípravku Diotop 75 mg / 20 mg dostatečně odůvodněny. Německo se závěrem výboru CHMP souhlasí.

Na základě přezkumu všech dostupných údajů se výbor CHMP domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Diotop 75 mg / 20 mg ve formě tvrdých tobolek s řízeným uvolňováním a souvisejících názvů je příznivý, a proto doporučuje udělit přípravku rozhodnutí o registraci.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor vzal v úvahu postup přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES, v rámci kterého Německo vzneslo námitky ohledně možného závažného rizika pro veřejné zdraví,
- výbor zvážil veškeré údaje předložené žadatelem na podporu přípravku Diotop 75 mg / 20 mg ve formě tvrdých tobolek s řízeným uvolňováním,
- výbor posoudil hodnotící zprávu (spolu)zpravodaje,
- výbor byl toho názoru, že předložené údaje z literatury dostatečně prokazují bezpečnost a účinnost navrhovaného kombinovaného přípravku s fixní dávkou,

se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Diotop 75 mg / 20 mg ve formě tvrdých tobolek s řízeným uvolňováním a souvisejících názvů je příznivý, a tudíž doporučuje udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.