

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

### *Antecedentes*

Diotop 75 mg/20 mg es un producto de combinación de dosis fijas que contiene diclofenaco sódico y omeprazol. Cada cápsula de liberación modificada contiene 75 mg de diclofenaco sódico (25 mg en forma de microgránulos gastrorresistentes y 50 mg en forma de microgránulos de liberación prolongada) y 20 mg de omeprazol (microgránulos gastrorresistentes). La indicación propuesta es: tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, la artrosis y la espondilitis anquilosante en pacientes adultos con riesgo de presentar úlceras gástricas o duodenales asociadas a AINE que estén controlados adecuadamente con diclofenaco y omeprazol.

El solicitante, Temmler Pharma GmbH, presentó en Alemania (DE) una solicitud de autorización de comercialización para Diotop 75 mg/20 mg cápsulas duras de liberación modificada, de conformidad con el artículo 10, letra b), de la Directiva 2001/83/CE. El 7 de noviembre de 2016 concluyó favorablemente un procedimiento descentralizado, con el Reino Unido como Estado miembro de referencia (EMR) y con AT, EE, LT, LV y MT como EMC (UK/H/6135/001/DC). Durante la fase nacional se retiró la solicitud por el procedimiento descentralizado en EE, LT, MT y LV. Este procedimiento de arbitraje afecta a los productos en UK, AT y DE.

De conformidad con el artículo 10, letra b), de la Directiva 2001/83/CE, se deberían presentar nuevos ensayos clínicos o preclínicos relacionados con la combinación (aunque no con los principios activos individuales). Ahora bien, según el apartado 5.5<sup>1</sup> del capítulo 1 del volumen 2A de la Nota explicativa para los solicitantes, se puede aceptar un expediente mixto. El solicitante ha presentado una revisión de la bibliografía relativa al uso de la combinación de diclofenaco y omeprazol. Además, el solicitante hace referencia a directrices clínicas relevantes.

El Estado miembro de referencia (EMR), UK, considera que los datos presentados son suficientes para respaldar el perfil de seguridad y eficacia de Diotop 75 mg/20 mg. Sin embargo, la posición de DE era que esta combinación particular de diclofenaco/omeprazol en las dosis específicas de 75 mg/20 mg, administrada una vez al día, no se ha evaluado nunca en ningún estudio publicado, ni se han generado nuevos datos clínicos. DE consideraba que la extrapolación entre diferentes sustancias, dosis y estudios no era un planteamiento aceptable y, por lo tanto, que no se había demostrado suficientemente la seguridad y la eficacia de Diotop 75 mg/20 mg.

Es preciso señalar que la bioequivalencia de la combinación libre de las formulaciones de referencia reconocidas de los componentes individuales en monoterapia y el producto de combinación de dosis fijas propuesto ha sido demostrada y que no existen problemas destacables relacionados con la calidad o con cuestiones preclínicas.

### **Resumen general de la evaluación científica del CHMP**

Diotop 75 mg/20 mg está indicado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, la artrosis y la espondilitis anquilosante en pacientes adultos con riesgo de presentar úlceras gástricas o duodenales asociadas a AINE que estén controlados adecuadamente con diclofenaco y omeprazol.

Se ha demostrado la bioequivalencia de Diotop 75 mg/20 mg y de la combinación libre de las formulaciones de referencia reconocidas de los componentes individuales en monoterapia.

Se ha demostrado la contribución relevante del omeprazol al efecto terapéutico deseado del producto; el CHMP había recomendado anteriormente la adición de un inhibidor de la bomba de protones en

---

<sup>1</sup> Capítulo 1 del volumen 2A de la Nota explicativa para los solicitantes  
[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)

pacientes que requieran el uso de AINE a largo plazo con riesgo de presentar úlceras gastroduodenales. Además, tras un procedimiento realizado de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para Losec y denominaciones asociadas (EMEA/H/A-30/1001), las indicaciones armonizadas para los productos que contienen omeprazol incluyen la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINE en pacientes de riesgo tratados con omeprazol en dosis de 20 mg al día. Existen asimismo datos publicados de varios EAC extensos que respaldan la seguridad y la eficacia de omeprazol 20 mg al día para el tratamiento, el mantenimiento y la prevención de úlceras gastroduodenales asociadas a AINE en pacientes con artritis.

La dosis diaria de 75 mg de diclofenaco está aprobada en la UE para otros productos que contienen diclofenaco para el tratamiento sintomático de enfermedades reumáticas. Esta dosis específica está también respaldada por datos bibliográficos presentados por el solicitante. Se pueden extrapolar los datos de estudios realizados con dosis más altas de diclofenaco o con otros AINE para respaldar la eficacia y la seguridad de la combinación específica. Por otra parte, no se espera que los mecanismos de la toxicidad digestiva asociada a los AINE y la eficacia gastroprotectora del omeprazol difieran entre los diferentes AINE no selectivos estudiados, todos los cuales comportan un riesgo de complicaciones en la porción alta del tubo digestivo. El CHMP señaló además que, a tenor de los datos epidemiológicos, existe un riesgo de complicaciones digestivas con diclofenaco 75 mg administrado una vez al día.

El CHMP reconoció que no existen datos publicados sobre la combinación libre específica de diclofenaco 75 mg una vez al día y omeprazol 20 mg una vez al día. Sin embargo, el CHMP tuvo en cuenta la directriz relativa al desarrollo clínico de medicamentos de combinación de dosis fijas<sup>2</sup> y concluyó por consenso que el desarrollo de Diotop 75 mg/20 mg se había realizado conforme a dicha directriz, ya que en ella no se impide la extrapolación a partir de dosis más altas y sustancias diferentes siempre que esté científicamente justificado. Por consiguiente, el CHMP consideró que, en el contexto de la indicación armonizada de protección digestiva para los productos que contienen omeprazol en la Unión Europea, la totalidad de los datos presentados por el solicitante y el perfil de seguridad y eficacia bien conocido del omeprazol y el diclofenaco, la eficacia terapéutica y la seguridad de Diotop 75 mg/20 mg están debidamente justificadas. DE está de acuerdo con la conclusión del CHMP.

Tras examinar todos los datos disponibles, el CHMP considera que la relación entre beneficio y riesgo de Diotop 75 mg/20 mg cápsulas duras de liberación modificada y denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de la autorización de comercialización.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE, en el que Alemania planteó objeciones por un posible riesgo grave para la salud pública;
- el Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante en apoyo de Diotop 75 mg/20 mg cápsulas duras de liberación modificada;
- el Comité ha examinado el informe de evaluación del ponente (adjunto);
- el Comité ha estimado que los datos bibliográficos presentados demuestran suficientemente la seguridad y la eficacia del medicamento de combinación de dosis fijas propuesto.

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Diotop 75 mg/20 mg cápsulas duras de liberación modificada y denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del

dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.