

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

### *Taustteave*

Diotop 75 mg / 20 mg on fikseeritud annusega kombinatsioonravim, mis sisaldab diklofenaknaatriumi ja omeprasooli. Iga toimeainet modifitseeritud vabastav kapsel sisaldab 75 mg diklofenaknaatriumi (25 mg gastroresistentsete pelletite ja 50 mg toimeainet prolongeeritud vabastavate pelletitena) ja 20 mg omeprasooli (gastroresistentsete pelletid). Ravimit kavatakse kasutada reumatoidartriidi, osteoartriidi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on risk NSAID-ravimite kasutamisest tingitud mao- ja/või kaksteistsõrmikuhaavandite tekkeks ja kelle haigus allub piisavalt ravile diklofenaki ja omeprasooliga.

Taotleja Temmler Pharma GmbH esitas Diotop 75 mg / 20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavate kõvakapslite müügiloo taotluse Saksamaal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10b alusel. Detsentraliseeritud menetluse (viiteliikmesriik Ühendkuningriik ja asjaomased liikmesriigid Austria, Eesti, Leedu, Läti ja Malta) tulemusena jõuti 7. novembril 2016 kokkuleppele (UK/H/6135/001/DC). Riiklike menetluste etapis võeti detsentraliseeritud menetlusega hõlmatud taotlus tagasi Eesti, Leedu, Läti ja Malta reguleerivatelt asutustelt. Käesolev esildismenetlus hõlmab Ühendkuningriigis, Austrias ja Saksamaal turustatavaid ravimeid.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10b kohaselt tuleb esitada kombinatsiooniga (kuid mitte eraldiseivate toimeainetega) seonduvate uute kliiniliste või mittekliiniliste uuringute tulemused. Vastavalt taotlejatele suunatud teatise versiooni 2A 1. peatüki jaotisele 5.5<sup>1</sup> on aktsepteeritav segatoimik. Taotleja esitas ülevaate diklofenaki ja omeprasooli kombinatsiooni kasutamist käsitlevatest kirjandusväljaannetest. Peale selle viitab taotleja asjaomastele kliinilistele suunistele.

Viiteliikmesriik Ühendkuningriik oli arvamusel, et esitatud tõendusmaterjal on piisav ravimi Diotop 75 mg / 20 mg ohutus- ja efektiivsusprofili toetamiseks. Saksamaa aga väljendas seisukohta, et konkreetset diklofenaki/omeprasooli kombinatsiooni annusega 75 mg / 20 mg manustatuna kord ööpäevas ei ole kunagi katsetatud üheski avaldatud uuringus ning kogutud ei ole uusi kliinilisi andmeid. Saksamaa leidis, et ekstrapoleerimine eri ainete, annuste ja uuringute andmetest ei ole vastuvõetav meetod ning et seetõttu ei ole ravimi Diotop 75 mg / 20 mg ohutus ja efektiivsus piisavalt tõendatud.

Peale selle märgiti, et tõendatud on kavandatava fikseeritud kombinatsioonravimi bioekvivalentsus kumbagi toimeainet eraldi sisaldavate heakskiidetud võrdlusravimite fikseerimata kombinatsiooniga ning et kvaliteedi ja mittekliiniliste küsimuste osas ei ole lahendamata probleeme.

### **Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Ravimit Diotop 75 mg / 20 mg kavatakse kasutada reumatoidartriidi, osteoartriidi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on risk NSAID-ravimite kasutamisest tingitud mao- ja/või kaksteistsõrmikuhaavandite tekkeks ja kelle haigus allub piisavalt ravile diklofenaki ja omeprasooliga.

Diotop 75 mg / 20 mg on tõendite kohaselt bioekvivalentne kumbagi toimeainet eraldi sisaldavate heakskiidetud võrdlusravimite fikseerimata kombinatsiooniga.

Omeprasooli osa ravimi soovitas ravitoimes on tõendatud; inimravimite komitee on varem soovitanud prootonpumba inhibiitori lisamist pikaajalist NSAID-ravi vajavate ja mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite tekkeriskiga patsientide ravile. Peale selle hõlmavad omeprasooli

<sup>1</sup> Taotlejatele suunatud teatise versiooni 2A 1. peatükk.

[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)

sisaldavate ravimite ühtlustatud näidustused pärast direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast menetlust Loseci ja seotud nimetuste kohta (EMA/H/A-30/1001) NSAID-ravimite kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ennetamist riskirühma patsientidel, kes võtavad omeprasooli annuses 20 mg ööpäevas. Samuti on olemas mitmel suuremahulisel randomiseeritud kliinilisel uuringul põhinevad kirjandusandmed, mis toetavad annuses 20 mg ööpäevas manustatava omeprasooli ohutust ja efektiivsust NSAID-ravimite tingitud mao ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravis, säilitusravis ja/või ennetamisel artriidiga patsientidel.

Diklofenaki ööpäevane annus 75 mg on heaks kiidetud teiste ELis turustatavate diklofenakki sisaldavate ravimite puhul, mis on näidustatud reumaatiliste haiguste sümptomaatiliseks raviks. Seda konkreetset annust toetavad ka taotleja esitatud bibliograafilised tõendid. Kõnealuse konkreetse kombinatsiooni efektiivsuse ja ohutuse toetuseks on võimalik ekstrapoleerida andmeid uuringutest, milles on kasutatud suuremaid diklofenaki või muude NSAID-ravimite annuseid. Peale selle arvatakse, et NSAID-ravimite tingitud gastrointestinaalse toksilisuse tekkemehhanismid ja omeprasooli toimemehhanismid seedetrakti kaitsmisel ei erine uuritud mitteselektiivsete NSAID-ravimite lõikes, mida kõiki seostatakse seedetrakti ülaosa tüsistuste riskiga. Inimravimite komitee märkis samuti, et epidemioloogiliste andmete põhjal on diklofenaki manustamisel kord ööpäevas annuses 75 mg risk gastrointestinaalseteks tüsistusteks.

Inimravimite komitee tunnistas, et puuduvad kirjandusandmed konkreetse fikseerimata kombinatsiooni (diklofenak annuses 75 mg ja omeprasool annuses 20 mg manustatuna kord ööpäevas) kohta. Sellegipoolest võttis inimravimite komitee arvesse suunist fikseeritud kombinatsioonravimite kliinilise arendamise kohta<sup>2</sup> ning järeldas üksmeelselt, et Diotop 75 mg / 20 mg arendustegevus vastab sellele suunisele, kuna suunises ei välistata ekstrapoleerimist suuremaid annuseid ja muid aineid käsitlevatest andmetest, kui see on teaduslikult põhjendatud. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et võttes arvesse omeprasooli sisaldavate ravimite ühtlustatud näidustust (seedetrakti kaitse) Euroopa Liidus, kõiki taotleja esitatud andmeid ning omeprasooli ja diklofenaki hästi teadaolevat ohutus- ja efektiivsusprofiili, on ravimi Diotop 75 mg / 20 mg terapeutiline efektiivsus ja ohutus piisavalt tõendatud. Saksamaa on inimravimite komitee järeldusega nõus.

Kõikide kättesaadavate andmete läbivaatamise tulemusena on inimravimite komitee arvamusel, et Diotop 75 mg / 20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavate kõvakapslite ja seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda ravimi müügiloa.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel tehtud esildist, mille suhtes Saksamaa esitas vastuväited võimaliku tõsise ohu kohta rahvatervisele;
- komitee võttis arvesse kõiki andmeid, mille taotleja esitas Diotop 75 mg / 20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavate kõvakapslite toetuseks;
- komitee võttis arvesse (kaas-)raportööri hindamisaruannet;
- komitee oli arvamusel, et esitatud bibliograafilised andmed tõendavad piisavalt kavandatava fikseeritud annusega kombinatsioonravimi ohutust ja efektiivsust.

Seetõttu on komitee arvamusel, et Diotop 75 mg / 20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavate kõvakapslite ja seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda müügiloa(d) ravimitele, mis on loetletud inimravimite komitee arvamuse I lisas. Ravimiteave jääb samaks nagu koordineerimisrühma menetluse ajal kokku lepitud lõplikus versioonis, nagu märgitakse inimravimite komitee arvamuse III lisas.