

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Osnovne informacije

Diotop 75 mg/20 mg lijek je s kombinacijom fiksnih doza koji se sastoji od diklofenaknatrija i omeprazola. Jedna kapsula s prilagođenim otpuštanjem sadrži 75 mg diklofenaknatrija (25 mg u obliku želučanootpornih peleta (zrnaca) i 50 mg u obliku peleta s produljenim otpuštanjem) i 20 mg omeprazola (želučanootporne pelete). Predložena indikacija je: simptomatsko liječenje reumatoidnog artritisa, osteoartritisa i ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika u kojih postoji rizik od razvoja ulkusa želuca i/ili dvanaesnika povezan s primjenom NSAIL-ova, a odgovarajuće su kontrolirani diklofenakom i omeprazolom.

Podnositelj zahtjeva, tvrtka Temmler Pharma GmbH dostavila je u Njemačkoj zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Diotop 75 mg/20 mg tvrde kapsule s prilagođenim otpuštanjem, prema članku 10.b Direktive 2001/83/EZ. Decentralizirani postupak (DCP) s Ujedinjenom Kraljevinom (UK) kao referentnom državom članicom i Austrijom (AT), Estonijom (EE), Litvom (LT), Latvijom (LV) i Maltom (MT) kao članicama sudionicama, zaključen je pozitivno 7. studenoga 2016. (UK/H/6135/001/DC). Zahtjev za decentraliziranim postupkom povukle su EE, LT, MT i LV za vrijeme nacionalne faze postupka. Ovaj postupak upućivanja odnosi se na lijekove u UK-u, AT-u i DE-u.

Prema članku 10.b Direktive 2001/83/EZ, potrebno je dostaviti podatke iz kliničkih ili nekliničkih ispitivanja koji se odnose na ovu kombinaciju (iako ne na pojedinačne djelatne tvari). Međutim, prema Uputama za podnositelje zahtjeva, volumen 2A, poglavlje 1 dio 5.5¹, može biti prihvaćena kombinirana dokumentacija o lijeku. Podnositelj zahtjeva dostavio je pregled literature koja se odnosi na primjenu diklofenaka i omeprazola u kombinaciji. Osim toga, podnositelj upućuje na relevantne kliničke smjernice.

Ujedinjena Kraljevina kao referentna članica (RMS) smatra da je dostavljeni dokaz dovoljan kako bi se potkrijepio profil sigurnosti i djelotvornosti lijeka Diotop 75 mg/20 mg. Međutim, stav Njemačke bio je da baš ta kombinacija diklofenaka/omeprazola u specifičnim dozama od 75 mg/20 mg za primjenu jedanput na dan, nikada nije bila ispitana ni u jednom objavljenom ispitivanju te da nisu generirani nikakvi novi klinički podatci. Njemačka je smatrala da se ekstrapolacija na različite tvari, doze i ispitivanja ne smatra prihvatljivim pristupom te stoga sigurnost i djelotvornost lijeka Diotop 75 mg/20 mg nisu dostatno prikazane.

Napominje se da je između slobodne kombinacije priznatih referentnih formulacija individualnih monokomponenti i fiksne kombinacije predloženog lijeka dokazana bioekvivalentnost te da nema nikakvih neriješenih zabrinutosti u pogledu kakvoće i nekliničkih pitanja.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Diotop 75 mg/20 mg namijenjen je za simptomatsko liječenje reumatoidnog artritisa, osteoartritisa i ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika u kojih postoji rizik od razvoja ulkusa želuca i/ili dvanaesnika povezan s primjenom NSAIL-ova, a odgovarajuće su kontrolirani diklofenakom i omeprazolom.

Bioekvivalencija je dokazana između lijeka Diotop 75 mg/20 mg i slobodne kombinacije priznatih referentnih formulacija individualnih monokomponenti.

Dokazan je relevantan doprinos omeprazola željenom terapijskom učinku lijeka; dodatak inhibitora protonске pumpe u bolesnika kojima je potrebna dugotrajna primjena NSAIL-ova i koji su pod rizikom

¹Uputa za podnositelje zahtjeva, volumen 2A, poglavlje 1
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf

od gastroduodenalnih ulceracija prethodno je preporučio CHMP. Osim toga, prema postupku opisanom u članku 30. Direktive 2001/83/EZ za lijek Losec i pridružena imena (EMA/H/A-30/1001), usklađene indikacije za lijekove koji sadrže omeprazol uključuju sprječavanje ulkusa želuca i dvanaesnika povezanog s NSAID-ovima u bolesnika pod rizikom zbog primjene omeprazola u dozi od 20 mg na dan. Nadalje, literaturni podatci iz nekoliko velikih randomiziranih kontroliranih ispitivanja podupiru sigurnost i djelotvornost omeprazola 20 mg na dan za liječenje, terapiju održavanja i/ili sprječavanje ulceracija gastrodudenuma povezanih s primjenom NSAID-ova u bolesnika s artritisom.

Dnevna doza diklofenaka od 75 mg odobrena je za druge lijekove s diklofenakom u EU-u za simptomatsko liječenje reumatskih bolesti. Specifičnu dozu potkrepljuju i bibliografski dokazi koje je dostavio podnositelj zahtjeva. Podatke iz ispitivanja viših doza diklofenaka ili drugih NSAID-ova može se ekstrapolirati kako bi se poduprla djelotvornost i sigurnost primjene ove specifične kombinacije. Nadalje, ne očekuje se da će se mehanizmi gastrointestinalne toksičnosti povezane s NSAID-ovima i gastroprotektivne djelotvornosti omeprazola razlikovati za različite neselektivne ispitivane NSAID-ove, što je sve povezano s rizikom od komplikacija gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava. CHMP je također napomenuo da na temelju epidemioloških podataka postoji rizik od gastrointestinalnih komplikacija uz 75 mg diklofenaka na dan.

CHMP prihvaća da nema podataka iz literature koji se odnose na specifičnu slobodnu kombinaciju diklofenaka 75 mg na dan i omeprazola 20 mg na dan. Međutim, CHMP je uzeo u obzir Smjernice o kliničkom razvoju fiksne kombinacije lijekova² i konsenzusom zaključio da je razvoj Diotopa 75 mg/20 mg u skladu sa Smjericama, jer one ne isključuju ekstrapolaciju s višim dozama i različitim tvarima ako je to znanstveno opravdano. Stoga CHMP smatra da je u kontekstu usklađene gastroprotektivne indikacije lijekova s omeprazolom u Europskoj uniji, s obzirom na ukupnost podataka koje je dostavio podnositelj zahtjeva i dobro poznati profil sigurnost i djelotvornosti omeprazola i diklofenaka, terapijska djelotvornost lijeka Diotop 75 mg/20 mg odgovarajuće opravdana. Njemačka se slaže sa zaključcima CHMP-a.

Na temelju pregleda svih dostupnih podataka, CHMP smatra da je omjer rizika i koristi lijeka Diotop 75 mg/20 mg tvrdih kapsula s prilagođenim otpuštanjem te pridruženih imena povoljan te stoga preporučuje davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Povjerenstvo je razmatralo postupak upućivanja prema članku 29. stavku 4. Direktive 2001/83/EZ u kojem je Njemačka postavila primjedbe u smislu potencijalno ozbiljnog rizika za javno zdravlje;
- Povjerenstvo je uzelo u obzir ukupnost podataka koje je dostavio podnositelj zahtjeva u prilog lijeku Diotop 75 mg/20 mg tvrde kapsule s prilagođenim otpuštanjem;
- Povjerenstvo je razmotrilo izvješće procjene (su)izvjestitelja;
- Povjerenstvo je mišljenja da dostavljeni bibliografski podaci dovoljno dokazuju sigurnost primjene i djelotvornost predložene kombinacije fiksni doza ovoga lijeka.

Povjerenstvo, posljedično, smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Diotop 75 mg/20 mg tvrde kapsule s prilagođenim otpuštanjem i pridruženih imena povoljan te stoga preporučuje davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka navedenog u Prilogu I. mišljenja CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju u skladu s konačnom verzijom donesenom tijekom postupka Koordinacijske skupine kako je navedeno u Prilogu III. mišljenja CHMP-a.