

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pamatinformācija

Diotop 75 mg / 20 mg ir fiksētu devu kombinācijas zāles, kas sastāv no diklofenaka nātrija sāls un omeprazola. Katra ilgstošas darbības kapsula satur 75 mg diklofenaka nātrija sāls (25 mg kā zarnās šķīstošas granulas un 50 mg kā ilgstošas darbības granulas) un 20 mg omeprazola (zarnās šķīstošas granulas). Ieteiktā indikācija ir šāda: reimatoīdā artrīta, osteoartrīta, ankilozējoša spondilīta simptomātiska ārstēšana pieaugušiem pacientiem, kuriem ir NSPL izraisītas kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas izveidošanās risks, kas tiek atbilstoši kontrolēts ar diklofenaku un omeprazolu.

Pieteikuma iesniedzējs Temmler Pharma GmbH iesniedza Vācijā (DE) pieteikumu uz reģistrācijas apliecību (RA) Diotop 75 mg / 20 mg ilgstošas darbības cietajām kapsulām saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta b) punktu. Decentralizētajā procedūrā (DCP) ar Apvienoto Karalisti (UK) kā atsaucē dalībvalsti (RMS) un Austriju (AT), Igauniju (EE), Lietuvu (LT), Latviju (LV) un Maltu (MT) kā ieinteresētajām dalībvalstīm (CMS) pieņēma pozitīvu lēmumu 2016. gada 7. novembrī (UK/H/6135/001/DC). DCP pieteikums tika atsaukts no Igaunijas, Lietuvas, Maltas un Latvijas valsts iekšējās izskatīšanas fāzes laikā. Šī pārvērtēšanas procedūra attiecas uz zālēm Apvienotajā Karalistē, Austrijā un Vācijā.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta b) punktu ir jāiesniedz jauni klīniskie vai neklīniskie pētījumi saistībā ar šo kombināciju (nevis par atsevišķajām aktīvajām vielām). Tomēr saskaņā ar Paziņojuma pieteikumu iesniedzējiem 2.A sējuma 1. nodaļas 5.5. apakšnodaļā norādīto¹ ir pieļaujama jaukta dokumentācija. Pieteikuma iesniedzējs ir iesniedzis literatūras pārskatu saistībā ar diklofenaka un omeprazola kombinācijas lietošanu. Turklāt pieteikuma iesniedzējs atsaucas uz attiecīgām klīniskām vadlīnijām.

Atsaucē dalībvalsts (RMS) Apvienotā Karaliste uzskata, ka iesniegtie pierādījumi ir pietiekami, lai pamatotu Diotop 75 mg / 20 mg drošumu un efektivitāti. Tomēr Vācijas nostāja bija tāda, ka šī konkrētā diklofenaka/omeprazola kombinācija noteiktajās devās 75 mg / 20 mg, kas dotas vienu reizi dienā, nekad nav pārbaudīta nevienā citā publicētā pētījumā un nav iegūti jauni klīniskie dati. Vācija uzskatīja, ka ekstrapolācija starp dažādām vielām, devām un pētījumiem nav uzskatāma par pieņemamu metodi un tāpēc nav pietiekami pierādīts Diotop 75 mg / 20 mg drošums un efektivitāte.

Ir norādīts, ka ir pierādīta bioekvivalence starp atsevišķo monokomponentu atzīto atsaucē formulu brīvo kombināciju un ieteiktās fiksētās kombinācijas zālēm un nav neatrisinātu bažu par kvalitāti un neklīniskām problēmām.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Diotop 75 mg / 20 mg ir paredzētas reimatoīdā artrīta, osteoartrīta, ankilozējoša spondilīta simptomātiskai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir iespējams NSPL izraisītas kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas izveidošanās risks, kas tiek atbilstoši kontrolēts ar diklofenaku un omeprazolu.

Bioekvivalence ir pierādīta starp Diotop 75 mg / 20 mg un atsevišķo monokomponentu atzīto atsaucē formulu brīvo kombināciju.

Ir pierādīts atbilstošs omeprazola ieguldījums vēlamajā zāļu terapeitiskajā iedarbībā; CHMP iepriekš ieteica protonu sūkņu inhibitora papildinājumu pacientiem, kam nepieciešams ilgstoši lietot NSPL un

¹ Paziņojuma pieteikumu iesniedzējiem 2.A sējuma 1. nodaļa
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf

kuriem ir gastroduodenālās čūlas risks. Turklāt pēc Direktīvas 2001/83/EK 30. pantā minētās procedūras veikšanas Losec un saistīto zāļu nosaukumiem (EMA/H/A-30/1001) saskaņotajās omeprazola indikācijās ir norādīta NSPL izraisītas kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilakse riska pacientiem, kas dienā lieto 20 mg omeprazola. Turklāt ir pieejami literatūras dati no vairākiem lieliem randomizētiem un kontrolētiem pētījumiem, kas apstiprina 20 mg omeprazola ikdienas devas lietošanas drošumu un efektivitāti ar NSPL saistītas gastroduodenālās čūlas ārstēšanai, uzturterapijai un/vai profilaksei pacientiem ar artrītu.

75 mg diklofenaka ikdienas deva ir apstiprināta citām diklofenaku saturošām zālēm Eiropas Savienībā reimatiskā sasilšanas simptomātiskai ārstēšanai. Šī specifiskā deva tiek arī atbalstīta bibliogrāfiskajos pierādījumos, kurus iesniedzis pieteikuma iesniedzējs. Datus no diklofenaka vai citu NSPL lielāku devu pētījumiem var ekstrapolēt, lai atbalstītu konkrētās kombinācijas efektivitāti un drošumu. Turklāt nav paredzams, ka starp dažādiem pētījumiem neselektīvajiem NSPL, kas visi ir saistīti ar kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas komplikāciju risku, omeprazola efektivitāte ar NSPL saistītas kuņģa-zarnu trakta toksikācijas un kuņģa aizsardzības mehānismiem atšķirsies. CHMP arī norādīja, ka pastāv kuņģa-zarnu trakta komplikāciju risks ar 75 mg diklofenaka reizi dienā, ņemot vērā epidemioloģijas datus.

CHMP apstiprināja, ka nav pieejami literatūras dati par konkrēto 75 mg diklofenaka reizi dienā un 20 mg omeprazola reizi dienā brīvo kombināciju. Tomēr CHMP ņēma vērā Vadlīnijas par fiksēto kombināciju zāļu² klīnisko izstrādi un vienprātīgi secināja, ka Diotop 75 mg / 20 mg izstrāde atbilst tām, jo Vadlīnijas neizslēdz ekstrapolāciju no lielākām devām un dažādām vielām, ja tas ir zinātniski pamatots. Tāpēc CHMP uzskata, ka, ņemot vērā saskaņotās kuņģa aizsardzības indikācijas omeprazolu saturošām zālēm Eiropas Savienībā, pieteikuma iesniedzēja uzrādīto datu kopumu un labi zināmo omeprazola un diklofenaka drošuma un efektivitātes profilu, Diotop 75 mg / 20 mg terapeitiskā efektivitāte un drošums ir atbilstoši pamatots. Vācija piekrīt CHMP atzinumam.

Pamatojoties uz visu pieejamo datu pārskatu, CHMP uzskata, ka Diotop 75 mg / 20 mg ilgstošas darbības cieto kapsulu un saistīto zāļu nosaukumu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, un tāpēc ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja veica pārvērtēšanu atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktam, kur Vācijai bija izteikusi iebildumus par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- Komiteja izskatīja pieteikuma iesniedzēja uzrādīto datu kopumu Diotop 75 mg / 20 mg ilgstošas iedarbības cieto kapsulu atbalstam;
- Komiteja izskatīja ziņotāja un līdzziņotāja novērtējuma ziņojumu;
- Komiteja uzskatīja, ka iesniegtie bibliogrāfiskie dati pierāda pietiekamu ieteikto fiksēto devu kombinācijas zāļu drošumu un efektivitāti.

Tāpēc komiteja uzskata Diotop 75 mg / 20 mg ilgstošas darbības cieto kapsulu un saistīto zāļu nosaukumu ieguvumu un riska attiecību par pozitīvu un attiecīgi iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību(-as) CHMP atzinuma I pielikumā minētajām zālēm. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūrā, kas minēta CHMP atzinuma III pielikumā.