

**Anexa II**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

### Informații generale

Diotop 75 mg/20 mg este un medicament care conține o combinație în doză fixă de diclofenac sodic și omeprazol. Fiecare capsulă cu eliberare modificată conține diclofenac sodic 75 mg (25 mg sub formă de pelete gastrorezistente și 50 mg sub formă de pelete cu eliberare prelungită) și omeprazol 20 mg (pelete gastrorezistente). Indicația propusă este: tratamentul simptomatic al artritei reumatoide, al osteoartritei și al spondilitei anchilozante la pacienții adulți cu risc de a dezvolta ulcere gastrice și/sau duodenale asociate tratamentului cu AINS, care sunt controlați corespunzător cu diclofenac și omeprazol.

Solicitantul, Temmler Pharma GmbH, a depus în Germania (DE) o cerere de autorizare de punere pe piață pentru Diotop 75 mg/20 mg capsule cu eliberare modificată, în temeiul articolului 10b din Directiva 2001/83/CE. Procedura descentralizată, în cadrul căreia UK a fost stat membru de referință (SMR), iar AT, EE, LT, LV și MT au fost state membre interesate (SMI), s-a încheiat cu o concluzie pozitivă la 7 noiembrie 2016 (UK/H/6135/001/DC). În timpul fazei naționale, cererea de autorizare prin procedură descentralizată a fost retrasă în EE, LT, MT și LV. Prezenta procedură de sesizare vizează medicamentele din UK, AT și DE.

În conformitate cu articolul 10b din Directiva 2001/83/CE, trebuie prezentate studii clinice și non-clinice noi privind combinația în cauză (deși nu este nevoie de studii privind substanțele active individuale). Totuși, în conformitate cu instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2A, capitolul 1, secțiunea 5.5<sup>1</sup>, poate fi acceptat un dosar mixt. Solicitantul a prezentat o recenzie din literatura de specialitate în legătură cu utilizarea diclofenacului și a omeprazolului în combinație. În plus, solicitantul face trimitere la ghidurile clinice relevante.

UK, statul membru de referință (SMR), consideră că dovezile prezentate sunt suficiente pentru a confirma profilul de siguranță și eficacitate al Diotop 75 mg/20 mg. În schimb, poziția DE este că această combinație specifică de diclofenac/omeprazol în dozele specifice de 75 mg/20 mg, administrată o dată pe zi, nu a fost testată niciodată în niciunul din studiile publicate și că nu au fost generate date clinice noi. DE este de părere că extrapolarea între substanțe, doze și studii diferite nu poate fi considerată o abordare acceptabilă și, prin urmare, că siguranța și eficacitatea Diotop 75 mg/20 mg nu au fost demonstrate suficient.

Se constată că a fost demonstrată bioechivalența între asocierea liberă a formulărilor de referință recunoscute ale monocomponentelor individuale și medicamentul în combinația fixă propusă și că nu există motive de îngrijorare deosebite privind aspectele de calitate și cele non-clinice.

### Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Diotop 75 mg/20 mg este destinat tratamentului simptomatic al artritei reumatoide, al osteoartritei și al spondilitei anchilozante la pacienții adulți cu risc de a dezvolta ulcere gastrice și/sau duodenale asociate tratamentului cu AINS, care sunt controlați corespunzător cu diclofenac și omeprazol.

A fost demonstrată bioechivalența între Diotop 75 mg/20 mg și asocierea liberă a formulărilor de referință recunoscute ale monocomponentelor individuale.

Contribuția relevantă a omeprazolului la efectul terapeutic dorit a fost demonstrată; adăugarea unui inhibitor al pompei de protoni la pacienții care necesită tratament de lungă durată cu AINS și care sunt expuși riscului de ulcer gastroduodenal a mai fost recomandată anterior de CHMP. În plus, ca urmare a

<sup>1</sup> Instrucțiuni pentru solicitanți, volumul 2A, capitolul 1

[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)

unei proceduri în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE pentru Losec și denumirile asociate (EMA/H/A-30/1001), printre indicațiile armonizate pentru medicamentele care conțin omeprazol se numără și prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții expuși riscului, printr-o doză zilnică de omeprazol 20 mg. Mai mult, există date din literatura de specialitate, provenite din mai multe studii clinice randomizate de mari dimensiuni, care susțin siguranța și eficacitatea dozei zilnice de omeprazol 20 mg în tratamentul, întreținerea și/sau prevenirea ulcerărilor gastroduodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu artrită.

Doza zilnică de 75 mg de diclofenac este aprobată în UE pentru alte medicamente care conțin diclofenac pentru tratamentul simptomatic al bolii reumatice. Această doză specifică este susținută și de dovezile bibliografice prezentate de solicitant. Datele obținute din studii cu doze mai mari de diclofenac sau cu alte AINS pot fi extrapolate pentru a susține eficacitatea și siguranța acestei combinații specifice. În plus, nu este plauzibil ca mecanismul toxicității gastrointestinale asociate tratamentului cu AINS și cel al eficacității gastroprotectoare a omeprazolului să difere între diversele AINS neselective studiate, toate acestea fiind asociate unui risc de complicații la nivelul tractului gastrointestinal superior. Pe baza datelor epidemiologice, CHMP a remarcat de asemenea că există un risc de complicații gastrointestinale în asociere cu diclofenac 75 mg administrat o dată pe zi.

CHMP a luat notă de faptul că în literatura de specialitate nu există date privind asocierea liberă specifică între diclofenac 75 mg administrat o dată pe zi și omeprazol 20 mg administrat o dată pe zi. CHMP a luat însă în considerare „Ghidul privind dezvoltarea clinică a medicamentelor în combinație fixă”<sup>2</sup> și a concluzionat, prin consens, că dezvoltarea medicamentului Diotop 75 mg/20 mg este conformă cu ghidul respectiv, întrucât acesta nu exclude extrapolarea de la doze mai mari și de la substanțe diferite dacă există o justificare științifică. Prin urmare, CHMP a considerat că, în contextul indicației armonizate de protecție gastrică pentru medicamentele din Uniunea Europeană care conțin omeprazol, al totalității datelor prezentate de solicitant și al profilului de siguranță și eficacitate bine cunoscut al omeprazolului și al diclofenacului, eficacitatea terapeutică și siguranța Diotop 75 mg/20 mg sunt justificate în mod corespunzător. DE este de acord cu concluzia CHMP.

Pe baza reevaluării tuturor datelor disponibile, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Diotop 75 mg/20 mg capsule cu eliberare modificată și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației de punere pe piață.

### **Motive pentru avizul CHMP**

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, prin care Germania a ridicat obiecții în sensul unui potențial risc grav pentru sănătatea publică;
- comitetul a analizat totalitatea datelor prezentate de solicitant în sprijinul Diotop 75 mg/20 mg capsule cu eliberare modificată;
- comitetul a analizat raportul de evaluare întocmit de (co)raportor;
- comitetul a considerat că datele bibliografice prezentate demonstrează suficient siguranța și eficacitatea medicamentului propus, care constă într-o combinație în doză fixă.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Diotop 75 mg/20 mg capsule cu eliberare modificată și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală obținută în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.