

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

### Základné informácie

Diotop 75 mg/20mg je kombinovaný liek s pevnou dávkou obsahujúci diklofenak sodný a omeprazol. Každá kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje 75 mg diklofenaku sodného (25 mg vo forme gastrorezistentných peliet a 50 mg vo forme peliet s predĺženým uvoľňovaním) a 20 mg omeprazolu (gastrorezistentné pelety). Navrhnutá indikácia je: symptomatická liečba reumatoidnej artritídy, osteoartritídy a ankylozujúcej spondylitídy u dospelých pacientov s rizikom vzniku žalúdočných a/alebo dvanástnikových vredov súvisiacich s liekmi NSAID, ktorí sú dostatočne kontrolovaní diklofenakom a omeprazolom.

Žiadateľ, spoločnosť Temmler Pharma GmbH, predložila v Nemecku žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek Diotop 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním podľa článku 10b smernice 2001/83/ES. V decentralizovanom postupe, v ktorom bolo Spojené kráľovstvo referenčným členským štátom a Rakúsko, Estónsko, Litva, Lotyšsko a Malta boli dotknutými členskými štátmi, sa 7. novembra 2016 (UK/H/6135/001/DC) dospelo k pozitívnemu záveru. Žiadosť v rámci decentralizovaného postupu stiahlo počas vnútroštátnej fázy Estónsko, Litva, Malta a Lotyšsko. Toto konanie o postúpenej veci sa týka liekov povolených v Spojenom kráľovstve, Rakúsku a Nemecku.

Podľa článku 10b smernice 2001/83/ES sa majú predložiť nové klinické alebo neklinické skúšania týkajúce sa kombinovaného lieku (nie však jednotlivých liečiv). Podľa oznámenia pre žiadateľov, zväzok 2A, 1. kapitola, časť 5.5<sup>1</sup> však možno akceptovať zmiešanú dokumentáciu. Žiadateľ predložil prehľad literatúry týkajúcej sa použitia diklofenaku a omeprazolu v kombinácii. Žiadateľ sa okrem toho odvoláva na príslušné klinické usmernenia.

Referenčný členský štát Spojené kráľovstvo usudzuje, že predložené dôkazy sú dostatočné na podporu profilu bezpečnosti a účinnosti lieku Diotop 75 mg/20 mg. Nemecko však zaujalo stanovisko, že táto konkrétna kombinácia diklofenaku a omeprazolu v konkrétnych dávkach 75 mg/20 mg podávaná raz denne nikdy nebola testovaná v žiadnej uverejnenej štúdii a k dispozícii nie sú žiadne nové klinické údaje. Nemecko usúdilo, že extrapolácia medzi rôznymi látkami, dávkami a štúdiami sa nepovažuje za prijateľný prístup, a preto sa bezpečnosť a účinnosť lieku Diotop 75 mg/20 mg dostatočne nepreukázala.

Je potrebné poznamenať, že sa preukázala biologická rovnocennosť medzi voľnou kombináciou uznávaných referenčných prípravkov jednotlivých monozložiek a navrhnutým kombinovaným liekom s pevnou dávkou, pričom neostali nevyriešené žiadne výhrady týkajúce sa kvality a neklinických otázok.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Liek Diotop 75 mg/20 mg je určený na symptomatickú liečbu reumatoidnej artritídy, osteoartritídy a ankylozujúcej spondylitídy u dospelých pacientov s rizikom vzniku žalúdočných a/alebo dvanástnikových vredov súvisiacich s liekmi NSAID, ktorí sú primerane kontrolovaní diklofenakom a omeprazolom.

Preukázala sa biologická rovnocennosť medzi liekom Diotop 75 mg/20 mg a voľnou kombináciou uznávaných referenčných prípravkov jednotlivých monozložiek.

Preukázalo sa, že omeprazol má želaný prínos k žiaducemu terapeutickému účinku lieku a výbor CHMP predtým odporučil pridanie inhibítora protónových púmp v prípade pacientov vyžadujúcich dlhodobé

<sup>1</sup>Oznámenie pre žiadateľov, zväzok 2A, 1. kapitola  
[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).

používanie liekov NSAID s rizikom gastroduodenálnych vredov. Okrem toho, na základe postupu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES pre liek Losec a súvisiace názvy (EMA/H/A-30/1001), harmonizované indikácie pre lieky obsahujúce omeprazol zahŕňajú prevenciu žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s liekmi NSAID u pacientov s rizikom spojeným s podávaním omeprazolu v dávke 20 mg denne. Okrem toho sú k dispozícii údaje z literatúry z viacerých rozsiahlych randomizovaných kontrolovaných skúšok podporujúce bezpečnosť a účinnosť omeprazolu v dávke 20 mg denne na liečbu, udržiavanie a/alebo prevenciu gastroduodenálnych vredov súvisiacich s liekmi NSAID u pacientov s artritídou.

Denná dávka diklofenaku 75 mg je v EÚ schválená pre iné lieky obsahujúce diklofenak na symptomatickú liečbu reumatického ochorenia. Táto konkrétna dávka je podporená aj bibliografickými dôkazmi, ktoré predložil žiadateľ. Údaje zo štúdií s vyššími dávkami diklofenaku alebo s inými liekmi NSAID možno extrapolovať na podporu účinnosti a bezpečnosti tejto konkrétnej kombinácie. Okrem toho sa neočakáva, že mechanizmy gastrointestinálnej toxicity súvisiacej s liekmi NSAID a gastroprotektívnej účinnosti omeprazolu sa budú líšiť medzi rôznymi skúmanými neselektívnymi liekmi NSAID, ktoré sú spojené s rizikom komplikácií v hornej časti gastrointestinálneho traktu. Výbor CHMP tiež konštatoval, že diklofenak v dávke 75 mg raz denne je na základe epidemiologických údajov spojený s rizikom gastrointestinálnych komplikácií.

Výbor CHMP uznal, že k dispozícii nie sú žiadne údaje z literatúry týkajúce sa konkrétnej voľnej kombinácie diklofenaku v dávke 75 mg raz denne a omeprazolu v dávke 20 mg raz denne. Výbor CHMP však vzal na vedomie usmernenie ku klinickému vývoju kombinovaných liekov s pevnou dávkou<sup>2</sup> a na základe konsenzu dospel k záveru, že vývoj lieku Diotop 75 mg/20 mg je v súlade s týmto usmernením, keďže usmernenie nevyklučuje extrapoláciu z vyšších dávok a iných látok, ak je to vedecky odôvodnené. Výbor CHMP preto usúdil, že v kontexte harmonizovanej indikácie gastroprotektie pre lieky obsahujúce omeprazol v Európskej únii, celkových údajov, ktoré predložil žiadateľ a dobre známeho profilu bezpečnosti a účinnosti omeprazolu a diklofenaku je terapeutická účinnosť a bezpečnosť lieku Diotop 75 mg/20 mg dostatočne odôvodnená. Nemecko súhlasí so záverom výboru CHMP.

Na základe preskúmania všetkých dostupných údajov výbor CHMP usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Diotop 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním a súvisiace názvy je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie na uvedenie na trh.

### **Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP**

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenú vec podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES, pričom Nemecko malo námietky, ktoré sa považovali za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor vzal na vedomie celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ na podporu lieku Diotop 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním,
- výbor vzal na vedomie hodnotiacu správu (spolupracujúceho) spravodajcu,
- výbor dospel k názoru, že predložené bibliografické údaje dostatočne dokazujú bezpečnosť a účinnosť navrhnutého kombinovaného lieku s pevnou dávkou,

výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Diotop 75 mg/20mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním a súvisiace názvy je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.