

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

### *Osnovne informacije*

Diotop 75 mg/20 mg je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, ki vsebuje natrijev diklofenakat in omeprazol. Ena kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 75 mg natrijevega diklofenakata (25 mg v obliki gastrozistentnih pelet in 50 mg v obliki pelet s podaljšanim sproščanjem) in 20 mg omeprazola (gastrozistentne pelete). Predlagana indikacija je: simptomatsko zdravljenje revmatoidnega artritisa, osteoartritisa in ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za nastanek z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) povezanih želodčnih in/ali duodenalnih ulkusov, ki se zadovoljivo obvladujejo z diklofenakom in omeprazolom.

Predlagatelj, podjetje Temmler Pharma GmbH, je v Nemčiji v skladu s členom 10b Direktive 2001/83/ES vložil vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Diotop 75 mg/20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem. Decentralizirani postopek, pri katerem je bila referenčna država članica Združeno kraljestvo, Avstrija, Estonija, Litva, Latvija in Malta pa zadevne države članice, se je pozitivno končal 7. novembra 2016 (UK/H/6135/001/DC). Vloga za pridobitev dovoljenja za promet po decentraliziranem postopku je bila v Estoniji, Litvi, na Malti in v Latviji umaknjena v nacionalni fazi. Ta napotitveni postopek se nanaša na zdravila v Združenem kraljestvu, Avstriji in Nemčiji.

V skladu s členom 10b Direktive 2001/83/ES je treba predložiti rezultate novih kliničnih ali nekliničnih preskušanj, ki se nanašajo na to kombinacijo (ne pa tudi na posamezne učinkovine). V skladu z Obvestilom predlagateljem, zvezek 2A, poglavje 1, oddelek 5.5<sup>1</sup>, pa se lahko sprejme mešana dokumentacija. Predlagatelj je predložil pregled literature, ki se nanaša na uporabo diklofenaka in omeprazola v kombinaciji. Poleg tega se predlagatelj sklicuje na ustrezne klinične smernice.

Referenčna država članica Združeno kraljestvo meni, da predloženi dokazi v zadostni meri podpirajo profil varnosti in učinkovitosti zdravila Diotop 75 mg/20 mg. Stališče Nemčije pa je, da točno ta kombinacija diklofenaka/omeprazola v točno določenih odmerkih 75 mg/20 mg, ki se daje enkrat dnevno, še nikoli ni bila preskušena v nobeni objavljeni študiji in niso bili ustvarjeni nobeni novi klinični podatki. Nemčija je menila, da se sklepanje na podlagi drugih snovi, odmerkov in študij ne šteje za sprejemljiv pristop, zaradi česar varnost in učinkovitost zdravila Diotop 75 mg/20 mg nista bili zadovoljivo dokazani.

Poudariti je treba, da je bila dokazana bioekvivalenca med prosto kombinacijo priznanih referenčnih formulacij posameznih monokomponent in predlaganim zdravilom s fiksno kombinacijo ter da ni nerazrešenih pomislekov, kar zadeva kakovost in neklinične vidike.

## **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP**

Zdravilo Diotop 75 mg/20 mg je namenjeno za simptomatsko zdravljenje revmatoidnega artritisa, osteoartritisa in ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za nastanek z NSAID povezanih želodčnih in/ali duodenalnih ulkusov, ki se zadovoljivo obvladujejo z diklofenakom in omeprazolom.

Dokazana je bila bioekvivalenca med zdravilom Diotop 75 mg/20 mg in prosto kombinacijo priznanih referenčnih formulacij posameznih monokomponent.

Dokazan je bil ustrezen prispevek omeprazola k želenemu terapevtskemu učinku zdravila; dodatek zaviralca protonske črpalke pri bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z NSAID in pri katerih obstaja tveganje za nastanek želodčnih in duodenalnih ulkusov, je predhodno priporočil Odbor za

<sup>1</sup> Obvestilo predlagateljem, zvezek 2A, poglavje 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)

zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP). Poleg tega v skladu s postopkom iz člena 30 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Losec in povezana imena (EMA/H/A-30/1001) usklajene indikacije za zdravila, ki vsebujejo omeprazol, vključujejo preprečevanje z NSAID povezanih želodčnih in duodenalnih ulkusov pri ogroženih bolnikih z vsakodnevnim 20-miligramskim odmerkom omeprazola. Poleg tega so v literaturi na voljo podatki iz več randomiziranih kliničnih preskušanj, ki podpirajo varnost in učinkovitost vsakodnevne jemanja 20 mg omeprazola za zdravljenje, obvladovanje in/ali preprečevanje z NSAID povezanih želodčnih in duodenalnih ulkusov pri bolnikih z artritisom.

Dnevni odmerek 75 mg diklofenaka je v Evropski uniji odobren za druga zdravila, ki vsebujejo diklofenak in se uporabljajo za simptomatsko zdravljenje revmatskih bolezni. Ta odmerek podpirajo tudi bibliografski dokazi, ki jih je predložil predlagatelj. Podatki iz študij z večjimi odmerki diklofenaka ali drugih NSAID se lahko uporabijo za sklepanje na varnost in učinkovitost te točno določene kombinacije. Poleg tega se mehanizmi z NSAID povezane gastrointestinalne toksičnosti in gastroprotektivne učinkovitosti omeprazola med različnimi proučevanimi neselektivnimi NSAID, ki so vsi povezani s tveganjem za zaplete v zgornjih prebavilih, medsebojno ne bi smeli razlikovati. Odbor CHMP je poudaril tudi, da tveganje za zaplete v prebavilih pri vsakodnevem jemanju diklofenaka v odmerku 75 mg izražajo tudi epidemiološki podatki.

Odbor CHMP je potrdil, da v literaturi ni podatkov o vsakodnevem jemanju te točno določene proste kombinacije diklofenaka v odmerku 75 mg in omeprazola v odmerku 20 mg. Vendar je odbor CHMP upošteval Smernice o kliničnem razvoju zdravil s fiksno kombinacijo<sup>2</sup> in zaključil, da se razvoj zdravila Diotop 75 mg/20 mg z njimi sklada, saj te smernice ne izključujejo sklepanja na podlagi večjih odmerkov in drugih snovi, če je to znanstveno upravičeno. Odbor CHMP je zato presodil, da sta glede na usklajeno indikacijo zdravil za zaščito želodca, ki vsebujejo omeprazol, v Evropski uniji, vse podatke, ki jih je predstavil predlagatelj, ter dobro poznani profil varnosti in učinkovitosti omeprazola in diklofenaka terapevtska učinkovitost in varnost zdravila Diotop 75 mg/20 mg zadovoljivo utemeljeni. Nemčija se strinja z zaključkom odbora CHMP.

Na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravila Diotop 75 mg/20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem in povezanih imen ugodno in zato priporoča izdajo dovoljenja za promet.

### **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega –

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES, pri čemer je Nemčija izrazila pomisleke zaradi morebitnega resnega tveganja za javno zdravje,
- odbor je upošteval vse podatke, ki jih je v podporo zdravilu Diotop 75 mg/20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem predložil predlagatelj,
- odbor je upošteval poročilo o oceni (so-)poročevalca,
- odbor je menil, da predloženi bibliografski podatki zadovoljivo dokazujejo varnost in učinkovitost predlaganega zdravila s fiksno kombinacijo odmerkov –

odbor zato ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Diotop 75 mg/20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem in povezanih imen ugodno in zato priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, doseženi v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.