

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Strasse 8-10 D-13435 Berlin Alemanha		ArthroComb 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	75 mg 20 mg	Cápsula de libertação modificada	Oral
Alemanha		1A Pharma GmbH Temmlerstrasse 2 D-35039 Marburg Alemanha	Diclofenac/Omeprazol Temmler 75 mg / 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	75 mg 20 mg	Cápsula de libertação modificada	Oral
Reino Unido	Temmler Pharma GmbH Temmlerstrasse 2 D-35039 Marburg Alemanha		Diotop 75 mg / 20 mg cápsula de libertação modificada	75 mg 20 mg	Cápsula de libertação modificada	Oral

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Informações gerais

Diotop 75 mg/20 mg é um medicamento de associação de dose fixa constituído por diclofenac sódico e omeprazol. Cada cápsula de libertação modificada contém 75 mg de diclofenac sódico (25 mg na forma de péletes gastrorresistentes e 50 mg na forma de péletes de libertação prolongada) e 20 mg de omeprazol (péletes gastrorresistentes). A indicação proposta é: tratamento sintomático da artrite reumatoide, da osteoartrite e da espondilite anquilosante em doentes adultos em risco de desenvolver úlceras gástricas e/ou duodenais associadas a AINE, adequadamente controlados com diclofenac e omeprazol.

O requerente, a Temmler Pharma GmbH, apresentou um pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) na Alemanha (DE) para Diotop 75 mg/20 mg cápsulas de libertação modificada, nos termos do artigo 10.º, alínea b) da Diretiva 2001/83/CE. Um procedimento descentralizado (PDC), que teve o Reino Unido como Estado-Membro de referência (EMR) e a Áustria, a Estónia, a Letónia, a Lituânia e Malta como Estados-Membros envolvidos (EME), teve uma conclusão positiva em 7 de novembro de 2016 (UK/H/6135/001/DC). O pedido de PDC foi retirado pela Estónia, Letónia, Lituânia e por Malta durante a fase nacional. O presente procedimento de consulta diz respeito aos medicamentos na Alemanha, na Áustria e no Reino Unido.

Nos termos do artigo 10.º, alínea b) da Diretiva 2001/83/CE, devem ser apresentados os resultados dos novos ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à associação (embora não de cada uma das substâncias ativas). No entanto, de acordo com a secção 5.5 do capítulo 1 do volume 2A da Informação aos Requerentes¹, é possível aceitar um processo misto. O requerente apresentou uma revisão da literatura relacionada com a utilização do diclofenac e do omeprazol em associação. Além disso, o requerente fez referência às orientações clínicas relevantes.

O Estado-Membro de referência (EMR), o Reino Unido, considera que as evidências apresentadas são adequadas para sustentar o perfil de segurança e eficácia de Diotop 75 mg/20 mg. No entanto, a posição da Alemanha era de que esta associação particular de diclofenac/omeprazol, nas doses específicas de 75 mg/20 mg, administradas uma vez por dia, nunca tinha sido testada em qualquer estudo publicado e não tinham sido gerados novos dados clínicos. A Alemanha considerava que a extrapolação entre diferentes substâncias, doses e estudos não era uma abordagem aceitável, pelo que a segurança e a eficácia de Diotop 75 mg/20 mg não tinham sido suficientemente demonstradas.

É de realçar que foi demonstrada a bioequivalência entre a associação livre das formulações de referência reconhecidas dos monocomponentes individuais e do medicamento de associação de dose fixa proposto, e não existem preocupações pendentes relativas à qualidade e a questões não clínicas.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Diotop 75 mg/20 mg destina-se ao tratamento sintomático da artrite reumatoide, da osteoartrite e da espondilite anquilosante em doentes adultos em risco de desenvolver úlceras gástricas e/ou duodenais associadas a AINE, adequadamente controlados com diclofenac e omeprazol.

Foi demonstrada a bioequivalência entre Diotop 75 mg/20 mg e a associação livre das formulações de referência reconhecidas dos monocomponentes individuais.

Foi também demonstrada a contribuição relevante do omeprazol para o efeito terapêutico desejado do medicamento; a adição de um inibidor da bomba de prótons em doentes que necessitam de uma

¹ Capítulo 1 do volume 2A da Informação aos Requerentes
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf

utilização prolongada de AINE e que apresentam um risco de ulceração gastroduodenal foi anteriormente recomendada pelo CHMP. Além disso, na sequência de um procedimento nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE para Losec e nomes associados (EMA/H/A-30/1001), as indicações harmonizadas para os medicamentos que contêm omeprazol incluem a prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas a AINE em doentes em risco com a administração de uma dose de 20 mg de omeprazol por dia. Além disso, existem na literatura dados de vários ensaios com distribuição aleatória controlados de grandes dimensões que sustentam a segurança e a eficácia de 20 mg de omeprazol por dia para o tratamento, a manutenção e/ou prevenção de ulceração gastroduodenal associada a AINE em doentes com artrite.

A dose diária de 75 mg de diclofenac está aprovada na UE para outros medicamentos que contêm diclofenac para o tratamento sintomático da doença reumática. Esta dose específica é igualmente apoiada pelas evidências bibliográficas apresentadas pelo requerente. Os dados de estudos de doses mais elevadas de diclofenac ou de outros AINE podem ser extrapolados para sustentar a eficácia e a segurança da associação específica. Além disso, não se espera que os mecanismos para a toxicidade GI associada a AINE e a eficácia gastroprotetora do omeprazol difiram entre os diferentes AINE não seletivos estudados, todos eles associados a um risco de complicações do trato GI superior. O CHMP observou ainda que, com base nos dados epidemiológicos, existe um risco de complicações GI com 75 mg de diclofenac uma vez por dia.

O CHMP reconheceu que não existem dados da literatura relativos à associação livre específica de 75 mg de diclofenac uma vez por dia e de 20 mg de omeprazol uma vez por dia. Contudo, o CHMP teve em consideração a norma orientadora relativa ao desenvolvimento clínico de medicamentos de associação fixa² e concluiu, por consenso, que o desenvolvimento de Diotop 75 mg/20 mg está em conformidade com a mesma, uma vez que a norma orientadora não exclui a extrapolação de doses mais elevadas e de substâncias diferentes, se tal for cientificamente justificado. Por conseguinte, o CHMP considerou que, no contexto da indicação harmonizada de proteção gástrica para os medicamentos que contêm omeprazol na União Europeia, da totalidade dos dados apresentados pelo requerente e do perfil bem conhecido de segurança e eficácia do omeprazol e do diclofenac, a eficácia terapêutica e a segurança de Diotop 75 mg/20 mg estão adequadamente justificadas. A Alemanha concorda com a conclusão do CHMP.

Com base na análise de todos os dados disponíveis, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Diotop 75 mg/20 mg cápsulas de libertação modificada e nomes associados é favorável, recomendando assim a concessão da Autorização de Introdução no Mercado.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o Comité considerou o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE em que a Alemanha levantou objeções relativas a um potencial risco grave para a saúde pública;
- o Comité considerou a totalidade dos dados apresentados pelo requerente em apoio de Diotop 75 mg/20 mg cápsulas de libertação modificada;
- o Comité considerou o relatório de avaliação do (co-)relator;
- o Comité entendeu que os dados bibliográficos apresentados demonstram suficientemente a segurança e a eficácia do medicamento de associação de dose fixa proposto.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Diotop 75 mg/20 mg cápsulas de libertação modificada e nomes associados é favorável, recomendando assim a concessão da(s)

autorização(ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP. A informação do medicamento mantém-se segundo a versão final obtida durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.

Anexo III

Informação do medicamento

Nota:

Esta informação do medicamento resulta do procedimento de consulta ao qual diz respeito a referida decisão da Comissão.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos definidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

Informação do medicamento

A informação do medicamento válida é a versão final obtida durante o procedimento do grupo de coordenação.