

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Vale Pharmaceuticals reichte am 27. März 2015 beim Vereinigten Königreich einen Antrag im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens (decentralised procedure, DCP) für die Fixdosiskombination Paracetamol 500 mg und Ibuprofen 150 mg ein.

Der Referenzmitgliedstaat (RMS) ist das Vereinigte Königreich, und die betroffenen Mitgliedstaaten (concerned Member States, CMS) sind Österreich (AT), Deutschland (DE), Kroatien (HR), Irland (IE), Luxemburg (LU), Frankreich (FR), Belgien (BE), die Niederlande (NL), Portugal (PT) und Spanien (ES).

Die dezentralisierten Verfahren UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC und UK/H/6176/001/DC wurden am 23. Juli 2015 eingeleitet. Schwerwiegende, von mehreren CMS thematisierte Probleme hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit waren nach wie vor nicht behoben und wurden als potenziell schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit angesehen; daher wurde die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) gemäß Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG mit dem Verfahren befasst. Da im Rahmen des Verfahrens der CMDh keine Einigung erzielt werden konnte, wurde das Verfahren an den CHMP verwiesen.

Am 21. Oktober 2016 leitete der RMS Vereinigtes Königreich daher eine Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Problemen ein, die als potenziell schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit angesehen wurden.

Die Hauptprobleme bildeten die Grundlage für die Befassung des CHMP. Dabei handelte es sich um folgende Bedenken: Die Begründung für die Fixdosiskombination wird nicht als gerechtfertigt angesehen, der zusätzliche Nutzen für diese neue Fixdosiskombination im Vergleich zu den einzelnen Bestandteilen wurde nicht nachgewiesen und es wurde kein akzeptables Sicherheitsprofil der neuen Fixdosiskombination aufgezeigt.

Klinische Wirksamkeit

Die folgenden Hauptstudien wurden vom Antragsteller zur Stützung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt.

Studie AFT-MX-1 war eine prospektive, doppelt verblindete Parallelgruppen-Schlüsselstudie der Phase III zum Vergleich der schmerzlindernden Wirkung einer Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen mit Paracetamol alleine bzw. mit Ibuprofen alleine bei Patienten mit postoperativen Schmerzen. Das Ziel war der Vergleich der schmerzlindernden Wirkungen und der Sicherheit einer Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen mit Paracetamol alleine bzw. Ibuprofen alleine bei Erwachsenen mit postoperativen Schmerzen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen eine höhere schmerzlindernde Wirksamkeit aufwies als dieselbe Dosis Ibuprofen als Monotherapie. Im Hinblick auf das primäre Ziel wurde gezeigt, dass die Kombination den einzelnen Wirkstoffen statistisch gesehen überlegen war. Die sekundären Analysen zeigten entweder keinen Unterschied oder fielen zugunsten der Kombination aus.

Studie AFT-MX-3 war eine Dosis-Wirkungs-Studie und ein doppelt verblindeter, placebokontrollierter, randomisierter Parallelgruppenvergleich der Wirkungen unterschiedlicher Paracetamol- und Ibuprofen-Kombinationsdosen mit Placebo bei Teilnehmern mit Schmerzen, die von der Entfernung von 2-4 dritten Molaren herrührten. Das Ziel der Studie war der Vergleich der zeitlich bereinigten summierten Schmerzintensitätsdifferenzen (SPIDs) gegenüber Baseline im Hinblick auf die Schmerzintensitäts-Scores der Visuellen Analogskala (VAS) bis zu 24 Stunden nach der ersten Dosis der Studienmedikation in den vier Behandlungsgruppen, um die Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigten, dass der Mittelwert der zeitlich

bereinigten SPIDs in der Placebogruppe (Mittel = 6,63, Standardabweichung = 19,79) signifikant geringer ist als sowohl der Mittelwert der Gruppe mit ¼-Kombinationsdosis (Mittel = 19,25, Standardabweichung = 19,99), der Gruppe mit ½-Kombinationsdosis (Mittelwert = 20,44, Standardabweichung = 20,78) als auch der Gruppe mit vollständiger Kombinationsdosis (Mittel = 20,12, Standardabweichung = 18,01). In der Studie wurde gezeigt, dass alle Wirkstoffe gegenüber Placebo statistisch überlegen sind. Alle Wirkstoffe ähneln sich anscheinend im Hinblick auf die numerischen Werte; es wurde jedoch kein formeller Vergleich zwischen den Wirkstoffen durchgeführt.

Studie AFT-MX-4 war eine explorative Studie der Phase II mit einem doppelt verblindeten, randomisierten Parallelgruppenvergleich der Wirkungen der Kombination Paracetamol+Ibuprofen mit Paracetamol, niedrig dosiertem Ibuprofen und hoch dosiertem Ibuprofen auf Patienten mit Schmerzen aufgrund von Osteoarthritis des Knies. Außerdem beinhaltete die Studie eine 12-monatige, unverblindete Verlängerungsphase. Das Ziel der Studie war der Vergleich der schmerzlindernden Wirksamkeit und klinischen Sicherheit der Kombination (Paracetamol 500 mg und Ibuprofen 150 mg) mit den anderen 3 Behandlungsgruppen (Paracetamol 500 mg, niedrig dosiertes Ibuprofen 150 mg und hoch dosiertes Ibuprofen 300 mg) bei Patienten mit schmerzender Osteoarthritis des Knies. In dieser explorativen Studie der Phase II wurde gezeigt, dass die Kombination bei Schmerzen aufgrund von Osteoarthritis wirksam ist.

Study AFT-MX-6E war eine Studie der Phase III bei einem anderen Modell mit akuten Schmerzen (Arthroskopie). Hierbei handelt es sich um eine Studie zu akuten leichten bis mäßigen Schmerzen, da die Arthroskopie ein kleiner chirurgischer Eingriff ist, der zu kaum anhaltenden Schmerzen führt und die Schmerzen, wie unten erörtert, schnell abklingen. Diese Phase-III-Studie wurde als prospektiver, doppelt verblindeter Parallelgruppen-Placebovergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit der Fixdosiskombination (2 Tabletten, jede Tablette enthielt 500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen) mit den jeweiligen einzelnen Bestandteilen (entweder 1 000 mg Paracetamol oder 300 mg Ibuprofen) sowie mit Placebo bei 300 Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen infolge eines arthroskopischen Eingriffs am Knie entwickelt.

Studie AFT –MX6 war eine weitere placebokontrollierte, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III im Paralleldesign mit einer Nachbeobachtungsvisite zur Gewährleistung der Sicherheit an Tag 30. Für diese Studie waren männliche und weibliche Teilnehmer(innen) im Alter von 18 und 60 Jahren geeignet, die sich einer chirurgischen Entfernung von mindestens zwei betroffenen Molaren unterzogen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt waren die zeitlich bereinigten summierten Schmerzintensitätsdifferenzen gegenüber Baseline über einen Zeitraum von 48 Stunden. Es wurde lineare Interpolation angewendet, um zeitweilig fehlende Werte zu schätzen. Dem Verbrauch von Bedarfsmedikation wurde in der primären Endpunktanalyse Rechnung getragen, indem der vor Anwendung der Bedarfsmedikation vorhandene VAS-Schmerz-Score übertragen wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination eine wesentlich höhere Schmerzlinderung ermöglichte als die jeweiligen einzelnen Bestandteile ($p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zu einer spürbaren Schmerzlinderung war bei der Kombination signifikant kürzer als bei Ibuprofen und Placebo ($p < 0,05$) und beim Vergleich mit Paracetamol nicht signifikant.

Mitglieder des CHMP haben Bedenken geäußert, dass die gezeigte Überlegenheit auf lediglich ein postoperatives Schmerzmodell (Molarenextraktion) begrenzt war, dass im Rahmen einer anderen Schlüsselstudie die Überlegenheit der Kombination in einem anderen Schmerzmodell (Arthroskopie) nicht gezeigt werden konnte und dass keine Daten vorlagen, die die Überlegenheit bei der Behandlung leichter Schmerzen belegen. Bei mäßigen Schmerzen konnte der Nutzen der relativ geringen Menge an Ibuprofen ebenfalls nicht stichhaltig belegt werden.

Der CHMP nahm die von diesen Mitgliedern angeführten Bedenken zur Kenntnis, stimmte jedoch zu, dass im Allgemeinen die Wirksamkeit der Kombination für die kurze Anwendungsdauer von 3 Tagen nachgewiesen wurde.

Klinische Sicherheit

Paracetamol und Ibuprofen sind zwei schmerzlindernde Verbindungen mit jeweils langjähriger klinischer Anwendung, und für beide wurde gezeigt, dass sie bei den empfohlenen Tageshöchst Dosen sicher und gut verträglich sind. Die bei der vorgeschlagenen Fixdosiskombination angewendeten Dosisstärken liegen deutlich innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs, insbesondere im Hinblick auf die Ibuprofen-Dosis.

Außerdem wurden in klinischen Prüfungen zur Fixdosiskombination keine anderen Nebenwirkungen gezeigt als jene, die bereits für als Monotherapie angewendetes Paracetamol oder Ibuprofen bekannt sind. Der Antragsteller merkte außerdem an, dass die PSUR-Berichte, die über 89 Millionen nach Markteinführung angewendete Tabletten abdecken, keine zusätzlichen oder unerwarteten Risiken nahegelegt haben. Die PSUR würden ohne Zweifel eine Reihe von Altersgruppen und Anwendungen abdecken, die auf tatsächlicher Markterfahrung basieren. Daher sollte das Risiko-Nutzen-Profil bei der längeren Anwendung der Fixdosiskombination ähnlich sein wie bei als Monotherapie angewendetem Paracetamol oder Ibuprofen.

Des Weiteren gelangte man im Rahmen einer Studie mit einer Studienpopulation von 1,2 Millionen Patienten, deren Ziel es war, das Risiko spezifischer Sicherheitsergebnisse zu bewerten und zwischen Patienten, denen Ibuprofen und Paracetamol gleichzeitig verschrieben wurde, und Patienten, denen Ibuprofen oder Paracetamol als Monotherapie verschrieben wurde, zu vergleichen, zu dem Schluss, dass das bekannte Risiko der untersuchten Sicherheitsergebnisse anscheinend durch die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Paracetamol im Vergleich zur alleinigen Anwendung der einzelnen Bestandteile nicht verändert wird. Die bewerteten Sicherheitsergebnisse waren Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen (mit Ausnahme chronischen Nierenversagens), Herzinsuffizienz, absichtliche oder versehentliche Überdosierung, suizidales Verhalten und Mortalität. Die Schlussfolgerung lautet, dass die untersuchten Sicherheitsergebnisse bei der gleichzeitigen Anwendung von Ibuprofen und Paracetamol im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Paracetamol oder Ibuprofen konsistent waren.

Die wichtigen Sicherheitsrisiken, die mit der längerfristigen Anwendung von Paracetamol und Ibuprofen verbunden sind, sind hinreichend bekannt: Hepatotoxizität, peptische Ulzera und gastrointestinale Blutungen, Nephrotoxizität sowie kardiale, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Auswirkungen. Der Antragsteller hat eine umfassende Überprüfung der Sicherheitsdaten vorgelegt, die sowohl aus den eingereichten Studien als auch aus allgemeinen, zusammengefassten Studiendaten stammen, einschließlich zur Exposition gegenüber der Kombination bei älteren Patienten. Der Antragsteller legte eine Strategie zur Recherche in der Fachliteratur vor. Basierend auf den vom Antragsteller vorgelegten klinischen Daten wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse entspricht den Erwartungen und betrifft in den meisten Fällen den Gastrointestinaltrakt. Zudem steht dies im Einklang mit den Erfahrungen nach der Markteinführung bezüglich der Anwendung der Kombination, und zwar sowohl weltweit als auch in den Ländern innerhalb der EU. Der CHMP verlangte, dass speziell für die besonderen Populationen von Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion die Warnhinweise bezüglich der Anwendung von Paracetamol allesamt mit den in der Produktinformation des einzelnen Bestandteils bestehenden Warnhinweisen übereinstimmen; damit soll die Vollständigkeit der Sicherheitsinformationen gewährleistet werden.

Während der Diskussion des CHMP drückten Mitglieder unterschiedliche Ansichten aus, die hauptsächlich auf folgende Faktoren zurückzuführen waren: potenziell höhere Risiken seltener,

aber schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aufgrund von Überbehandlung, Unsicherheit in einigen Behandlungspopulationen, die Tatsache, dass der erwartete Nutzen als unzureichend angesehen wird, um die höheren Risiken zu akzeptieren, und die Tatsache, dass keine Daten vorgelegt wurden, um die Notwendigkeit dieses Arzneimittels oder seine Anwendung als Erstlinientherapie zu stützen. Der CHMP berücksichtigte diese Anmerkungen.

Der CHMP berücksichtigte diese Anmerkungen und war der Auffassung, dass mit den zusätzlichen Änderungen der Produktinformation hinsichtlich der Beschränkung der Anwendung auf maximal 3 Tage sowie den zusätzlichen für besondere Populationen (einschließlich ältere Patienten) vorgelegten Daten die allgemeine Sicherheit dieser Fixdosiskombination in der Indikation der kurzfristigen symptomatischen Behandlung leichter bis mäßiger Schmerzen akzeptabel ist.

Begründung für die Anwendung des Mischungsverhältnisses der Fixdosiskombination

Dem CHMP wurde die Begründung des Antragstellers für die Notwendigkeit der Fixdosiskombination bei der kurzfristigen Behandlung akuter Schmerzen vorgelegt.

Erstens wird die Anwendung der beiden Wirkstoffe in dieser Fixdosiskombination durch umfassende veröffentlichte und regulatorische Daten und bewährte Wirksamkeit und Sicherheit gestützt.

Zweitens ist das Mischungsverhältnis Paracetamol zu Ibuprofen (3,3:1) von größter Bedeutung, da sowohl in akuten als auch chronischen Schmerzmodellen eine ausgeprägte additive Wirkung vorliegt, die verloren geht, wenn das Verhältnis verringert wird. Ibuprofen ist das sicherste der NSAR und stellt daher eine optimale Wahl dar.

Drittens besteht medizinischer Bedarf an einem neuen Fixdosiskombinationsschmerzmittel zur Linderung akuter Schmerzen, das keinen Opioid-Bestandteil enthält. Es wird angemerkt, dass Opioid-Kombinationen in der EU in erheblichem Maße angewendet werden. Eine Vielzahl von Berichten zeigt, dass die Anwendung von Codein zusätzlich zu verbreitet angewendeten nicht-Opioid-haltigen Schmerzmitteln eine zusätzliche Schmerzlinderung auf Kosten der Verträglichkeit bewirkt und somit das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinträchtigt. Des Weiteren liegt bei dieser Wirkstoffkombination keine Störung der jeweiligen Stoffwechselwege vor; außerdem wirken die Stoffe über unterschiedliche pharmakologische Wege.

Und schließlich liegen bezüglich der Sicherheit stützende Daten vor, mit denen sich additive unerwünschte Wirkungen (Magenerosion und -blutung) bei der Anwendung von Paracetamol zusätzlich zu Ibuprofen im Verhältnis 3,3:1 ausschließen lassen, und die durch die Fixdosiskombination erreichte Wirksamkeit im Vergleich zu jedem der einzelnen Bestandteile zeigt keine verringerte Verträglichkeit/Sicherheit.

Durch die Fixdosiskombination lässt sich die Notwendigkeit vermeiden, auf Opioide zurückgreifen und all deren Auswirkungen hinsichtlich Sicherheit und Suchtrisiken in Kauf nehmen zu müssen. Dies ist ein wesentlicher Faktor, da es zunehmend Bedenken hinsichtlich der mit Opioiden wie Codein assoziierten Sicherheitsprobleme bei der Kombination mit Paracetamol gibt. Die vorgeschlagene Kombination bietet daher eine alternative Therapieoption zu solchen Opioid-basierten Kombinationen. Es gilt zu beachten, dass die angestrebte Indikation eine kurzfristige Exposition (3 Tage) vorsieht.

Der CHMP akzeptierte diese Begründung des Antragstellers für die Notwendigkeit der Fixdosiskombination bei der kurzfristigen Behandlung akuter Schmerzen aufgrund der verschiedenen angeführten Gründe.

Risikomanagement

Dieses Arzneimittel wurde bereits in vielen EU-Ländern im Rahmen der ersten und zweiten Phase des dezentralisierten Verfahrens als verschreibungspflichtiges Arzneimittel zugelassen.

Alle mit der längeren Anwendung assoziierten Risiken wurden im aktuellen Risikomanagementplan als Sicherheitsbedenken identifiziert. Diese Risiken sind hinreichend bekannt und werden durch routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten kontrolliert, die der CHMP befürwortet hat.

Die kurzfristige Anwendung (maximal 3 Tage) dieser Fixdosiskombination wurde vom CHMP empfohlen und vom Antragsteller akzeptiert. Dementsprechend wurden Anweisungen im Dosierungsabschnitt und Warnhinweise hinsichtlich der Dauer der Anwendung in der Produktinformation bereitgestellt.

Der Antragsteller merkte an, dass die längere Anwendung, die über den empfohlenen Zeitraum von drei Tagen hinausgeht, ausschließlich im Ermessen und unter der engmaschigen Überwachung von medizinischem Fachpersonal erfolgen darf, das die angemessene und verantwortungsvolle Anwendung des Arzneimittels sicherstellen, den Nutzen gegenüber den Risiken abwägen und den Patienten evaluieren muss, um ihn hinsichtlich Wirkung, Nebenwirkungen und Notwendigkeit der Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen. Da die vorgeschlagene Fixdosiskombination maximal für eine Anwendungsdauer von 3 Tagen empfohlen wird, ist das Potenzial einer längeren Anwendung weitgehend eingedämmt. Die umfassende Erfahrung nach der Markteinführung in Ländern außerhalb der EU legt nahe, dass es unwahrscheinlich ist, dass die mögliche längere Anwendung tatsächlich stattfindet. Daher hat ein solches Potenzial praktisch keine Auswirkungen auf den Nutzen-Risiko-Status des Arzneimittels.

Hinsichtlich des Potenzials der Arzneimittleinnahme ohne die Aufsicht von medizinischem Fachpersonal wäre eine weitere Maßnahme zur Risikominimierung die Beschränkung der Packungsgröße, um die empfohlene Tageshöchstdosis von 3000 mg/900 mg Paracetamol/Ibuprofen (6 Tabletten) über einen Zeitraum von maximal drei Tagen nicht zu überschreiten.

Entsprechend dem Vorstehenden wurde ein Risikomanagementplan eingereicht.

Nutzen-Risiko-Bewertung

Paracetamol und Ibuprofen sind zwei schmerzlindernde Verbindungen mit jeweils langjähriger klinischer Anwendung, und für beide wurde gezeigt, dass sie bei den empfohlenen Tageshöchstdosen sicher und gut verträglich sind. Die bei der vorgeschlagenen Fixdosiskombination angewendeten Dosisstärken liegen deutlich innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs, insbesondere im Hinblick auf die Ibuprofen-Dosis.

Während des Überprüfungsverfahrens wurde die überlegene Wirksamkeit der Fixdosiskombination mit den jeweiligen einzelnen Bestandteilen verglichen. Die im Rahmen von AFT-MX-1 gewonnenen Daten werden durch die große Phase-III-Wirksamkeitsstudie AFT-MX-6 untermauert. Die Ergebnisse aus AFT-MX-6 stehen mit AFT-MX-1 im Einklang; dies untermauert die Gültigkeit der Ergebnisse aus AFT-MX-1 weiter. Trotz der nicht systematischen Schmerzberichterstattung bei VAS-Beurteilungen war die Dauer, über die die Studienteilnehmer ihre Schmerzen beurteilten, zwischen den Gruppen ähnlich, was einen standardisierten Vergleich ermöglichte.

Hinsichtlich der Sicherheit dieser Fixdosiskombination gelangte man infolge der Beurteilung der Daten in den klinischen Studien sowie im PSUR und einer umfassenden Recherche in der veröffentlichten Fachliteratur zu dem Schluss, dass die bekannten Sicherheitsergebnisse aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von Ibuprofen und Paracetamol im Vergleich zur alleinigen Anwendung der einzelnen Bestandteile zu erwarten sind. Die bewerteten Sicherheitsergebnisse waren Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen (mit Ausnahme chronischen Nierenversagens), Herzinsuffizienz, absichtliche oder versehentliche Überdosierung, suizidales Verhalten und Mortalität. Beim Vergleich mit früheren Anwendern wiesen aktuelle Anwender der Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen hinsichtlich der meisten Sicherheitsergebnisse entsprechende Inzidenzen auf, die zwischen denen der derzeitigen Anwender

lagen, die nur Ibuprofen oder Paracetamol einnahmen. Die Schlussfolgerung lautet, dass sich das bekannte Risiko für die untersuchten Sicherheitsergebnisse durch die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen und Paracetamol im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Paracetamol oder Ibuprofen anscheinend nicht ändert.

Der CHMP prüfte die verfügbaren Daten und die zusätzlichen unterstützenden Daten aus der Fachliteratur zur Stützung der Anwendung dieser Kombination im Rahmen der kurzfristigen Behandlung von Schmerzen. Im Allgemeinen zeigten die Daten, dass die Anwendung der Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen bei den angegebenen Dosen im Rahmen der beabsichtigten Indikation, Anwendungsdauer und Population, einschließlich älterer Patienten, sicher und wirksam ist. Insbesondere bestehen bei der Kombination keine Risiken für Missbrauch und falsche Anwendung von Opioiden. In Ermangelung dieser Fixdosiskombination führt die Anwendung der Rescuetherapie gegen die Schmerzen stattdessen zur Anwendung von Opioiden. Durch die Anwendung der Fixdosiskombination erhalten sowohl Patienten als auch Ärzte Zeit, bevor ein Opioid enthaltendes Arzneimittel angewendet wird.

Der CHMP empfahl ebenfalls die kurzfristige Anwendung (über maximal 3 Tage) dieser Fixdosiskombination. Es wurden Anweisungen im Dosierungsabschnitt und Warnhinweise hinsichtlich der Dauer der Anwendung in der Produktinformation bereitgestellt.

Allgemeines Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung sämtlicher vom Antragsteller eingereichter Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis hinreichend nachgewiesen wurde. Der CHMP war der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Fixdosiskombination Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg Filmtabletten und zugehörige Bezeichnungen als positiv angesehen wird, wenn diese gemäß den Bedingungen der Produktinformation angewendet wird.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Mitteilung über die vom Vereinigten Königreich eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund der Tatsache, dass Deutschland, Frankreich, die Niederlande und Spanien der Auffassung waren, dass die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein potenziell schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen würde.
- Der Ausschuss überprüfte alle Daten, die vom Antragsteller zur Stützung der Wirksamkeit der Fixdosiskombination Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg Filmtabletten und zugehörige Bezeichnungen bei der kurzfristigen symptomatischen Behandlung leichter bis mäßiger Schmerzen eingereicht wurden.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass die verfügbaren Daten die Wirksamkeit der Fixdosiskombination Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg Filmtabletten und zugehörige Bezeichnungen bei der kurzfristigen symptomatischen Behandlung leichter bis mäßiger Schmerzen stützen.
- Der Ausschuss ist ferner der Ansicht, dass ausreichend Informationen in die vorgeschlagene Produktinformation und in den aktualisierten Risikomanagementplan aufgenommen wurden, um etwaige Risiken einer Anwendung außerhalb der empfohlenen Anwendungsdauer von maximal 3 Tagen zu minimieren. Darüber hinaus wurden die Sicherheitsinformationen

bezüglich besonderer Populationen, einschließlich älterer Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, dahingehend verstärkt, dass nun die Warnhinweise zur Anwendung der einzelnen Bestandteile aufgenommen sind.

- Der Ausschuss gelangte mehrheitlich zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels bei der kurzfristigen symptomatischen Behandlung leichter bis mäßiger Schmerzen positiv ist.

Unter Berücksichtigung des Vorstehenden hat der CHMP mehrheitlich die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfohlen, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage geändert wurden; diese Änderung erfolgte nach Erstellung der endgültigen Version, die im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe gemäß Anhang III für die Fixdosiskombination Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg Filmtabletten und zugehörige Bezeichnungen ausgearbeitet wurde (siehe Anhang I).