

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

27. märtsil 2015 esitas Vale Pharmaceuticals Ühendkuningriigile detsentraliseeritud menetluse raames taotluse Paracetamol 500 mg ja Ibuprofen 150 mg fikseeritud annusega kombinatsiooni kohta.

Viiteliikmesriik on Ühendkuningriik ja asjaomased liikmesriigid Austria (AT), Saksamaa (DE), Horvaatia (HR), Iirimaa (IE), Luksemburg (LU), Prantsusmaa (FR), Belgia (BE), Madalmaad (NL), Portugal (PT) ja Hispaania (ES).

Detsentraliseeritud menetlused UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC ja UK/H/6176/001/DC algatati 23. juulil 2015. Kuna paljud asjaomaste liikmesriikide tõstatatud efektiivsus- ja ohutusprobleemid olid lahenduseta ja seetõttu peeti neid suureks ohuks rahvatervisele, tehti direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 1 alusel esildis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimise rühmale. Et koordineerimise rühma menetluses kokkulepet ei saavutatud, tehti esildis inimravimite komiteele.

Seetõttu algatas Ühendkuningriik 21. oktoobril 2016 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohase esildismenetluse, väites, et need probleemid võivad oluliselt ohustada rahvatervist.

Inimravimite komiteele tehtud esildis põhines peamiselt sellel, et fikseeritud annusega kombinatsiooni kasutamist ei peetud põhjendatuks, et kõnealuse uue fikseeritud annusega kombinatsiooni täiendavat kasulikkust võrreldes kummagi toimeaine monoraviga ei ole tõendatud ning et uue fikseeritud annusega kombinatsiooni ohutusprofiili ei ole piisavalt hästi kirjeldatud.

Kliiniline efektiivsus

Müügiloa taotleja esitas müügiloa taotluse toetuseks alljärgnevalt kirjeldatud põhiuuringute andmed.

Uuring AFT-MX-1 oli prospektiivne topeltpime paralleelrühmadega III faasi põhiuuring, milles võrreldi paratsetamooli ja ibuprofeeni kombinatsioonravi ja paratsetamooli või ibuprofeeni monoravi valuvaigistavat toimet operatsioonijärgse valuga patsientidel. Selle eesmärk oli võrrelda ühelt poolt paratsetamooli ja ibuprofeeni kombinatsiooni ja teiselt poolt paratsetamooli või ibuprofeeni monoravi valuvaigistavat toimet ja ohutust operatsioonijärgse valuga täiskasvanutel. Tulemused näitasid, et paratsetamooli ja ibuprofeeni kombinatsioonravi oli valuvaigistamisel efektiivsem kui monoravi samas annuses ibuprofeeniga. Peamise tulemusnäitaja hindamine viitas kombinatsiooni statistilisele paremusele võrreldes toimeainete eraldi manustamisega. Teistes analüüsides kas erinevust ei täheldatud või osutus kombinatsioon efektiivsemaks.

Uuring AFT-MX-3 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelrühmadega annuse-reaktsiooni seose uuring, milles võrreldi eri annustes paratsetamooli ja ibuprofeeni kombinatsiooni ning platseebo toimet osalejatel, kellel valu oli põhjustatud 2–4 tarkusehamba eemaldamisest. Eesmärk oli võrrelda neljas ravirühmas valu intensiivsuse skooride ajaga kaalutud summaarseid erinevusi visuaalsel analoogskaalal mõõdetud algskooridest kuni 24 tunni möödumiseni uuringuravimi esimesest annusest, et kindlaks määrata annuse-reaktsiooni seose tüüp. Tulemused näitasid, et valu intensiivsuse skooride ajaga kaalutud summaarseid erinevuste keskmised väärtused olid platseeborühmas (keskmine = 6,63, standardhälve = 19,79) oluliselt madalamad kui veerandannusega kombinatsiooni rühmas (keskmine = 19,25, standardhälve = 19,99), poolannusega kombinatsiooni rühmas (keskmine = 20,44, standardhälve = 20,78) ja täisannusega kombinatsiooni rühmas (keskmine = 20,12, standardhälve = 18,01). Uuringus tehti kindlaks toimeainete statistiline paremus võrreldes platseeboga. Toimeainete arvandmed tunduvad sarnased, kuid selles uuringus ei toimunud toimeainete formaalset võrdlust.

Uuring AFT-MX-4 oli randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega II faasi uurimuslik uuring, milles võrreldi paratsetamooli ja ibuprofeeni kombinatsiooni toimet paratsetamooli ning väikeses ja suures annuses ibuprofeeni toimega põlve osteoartriidist põhjustatud valuga patsientidel; sellele lisati 12-kuuline avatud jätku-uuring. Uuringu eesmärk oli võrrelda kombinatsiooni (paratsetamool, 500 mg, ja ibuprofeen, 150 mg) analgeetilist efektiivsust ja kliinilist ohutust analgeetilise efektiivsuse ja kliinilise ohutusega kolmes teises ravirühmas (paratsetamool, 500 mg, väikeses annuses ibuprofeen (150 mg) ja suures annuses ibuprofeen (300 mg)) patsientidel, kes kannatasid põlve osteoartriidist tingitud valu all. Selles II faasi uurimuslikus uuringus oli kombinatsioon osteoartriidist põhjustatud valu vastu efektiivne.

Uuring AFT-MX-6E oli III faasi uuring, milles keskenduti teisele ägeda valu mudelile (artroskoopia). Tegemist oli ägeda valu uuringuga, milles uuriti kerge kuni mõõduka tugevusega valu, kuna artroskoopia on lihtsam kirurgiline protseduur, mille korral valu on lühiajaline ja möödub kiirelt, nagu on kirjeldatud allpool. AFT-MX-6E oli prospektiivne topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga III faasi uuring, milles hinnati fikseeritud annusega kombinatsiooni (2 tabletti, iga tablett sisaldas 500 mg paratsetamooli ja 150 mg ibuprofeeni) kliinilist efektiivsust ja ohutust võrreldes kummagi toimeainega eraldi (1000 mg paratsetamooli või 300 mg ibuprofeeni) ja platseeboga 300 patsiendil, kel esines põlve artroskoopiast põhjustatud mõõdukas kuni tugev valu.

Uuring AFT-MX6 oli veel üks platseebokontrolliga paralleelrühmadega prospektiivne randomiseeritud topeltpime III faasi uuring, mis hõlmas ohutuse järeluurimist 30. päeval. Sellesse uuringusse kaasati 18–60-aastased nais- ja meessoost patsiendid, kellel eemaldati kirurgiliselt vähemalt kaks peetunud tarkusehammast. Esmane efektiivsuskriteerium oli valu intensiivsuse skoori ajaga kaalutud summaarne erinevus algskoorist 48 tunni jooksul. Kohati puuduvad väärtused määrati kindlaks lineaarse interpolatsiooni abil. Peamise efektiivsuskriteeriumi analüüsis võeti arvesse päästeravimi kasutamist, kandes edasi visuaalsel analoogskaalal mõõdetud päästmiseelse valuskoori. Tulemused näitasid, et kombinatsioonil oli oluliselt parem valuvaigistav toime kui kummalgi toimeainel eraldi ($p < 0,001$). Keskmise tuntava valuvaigistamiseni kulunud aeg oli kombinatsiooniga oluliselt lühem kui ibuprofeeni ja platseeboga eraldi ($p < 0,05$) ning võrreldes paratsetamooliga oli erinevus statistiliselt mitteoluline.

Inimravimite komitee liikmed väljendasid teatavaid kahtlusi selle suhtes, et tõendatud paremus piirdub vaid ühe operatsioonijärgse valu mudeliga (tarkusehammade eemaldamine), et teises põhiuuringus ei suudetud tõendada kombinatsiooni paremust teise valumudeli korral (artroskoopia) ning et kombinatsiooni paremust ei ole tõendatud kerge valu ravi korral. Ühtlasi ei olnud veenvalt tõendatud ibuprofeeni suhteliselt väikese annuse kasulikku toimet kerge valu vastu.

Inimravimite komitee võttis liikmete tõstatatud kahtlused teadmiseks, kuid otsustas, et üldiselt on kombinatsiooni efektiivsus lühiajalisel (3 päeva) kasutamisel tõendatud.

Kliiniline ohutus

Paratsetamool ja ibuprofeen on kaks valuvaigistavat ainet, mis on kliinilises kasutuses olnud juba kaua aega, ning mõlemad on osutunud maksimaalsete soovitatavate ööpäevaste annuste juures ohutuks ja hästi talutavaks. Kavandatava fikseeritud annusega kombinatsiooni annused jäävad tugevuselt soovitatavasse annusevahemikku, eeskätt ibuprofeeni annus.

Fikseeritud annusega kombinatsiooniga tehtud kliinilistes uuringutes ei ole ühtlasi kindlaks tehtud muid kõrvaltoimeid peale nende, mida juba seostatakse paratsetamooli või ibuprofeeni eraldi kasutamisega. Taotleja juhtis tähelepanu ka sellele, et perioodilised ohutusaruanded (turustamisjärgsed kogemused enam kui 89 miljoni tabletiga) ei ole viidanud täiendavatele ega ootamatutele riskidele. Igal juhul hõlmavad perioodilised ohutusaruanded eri vanuserühmi ja põhinevad reaalsel turustamisjärgsetel kogemustel. Seepärast peaks fikseeritud annusega

kombinatsiooni pikaajalise kasutamise kasulikkuse ja riskide profiil sarnanema paratsetamooli või ibuprofeeni monoravi omaga.

Peale selle järeldati 1,2 miljoni patsiendiga tehtud uuringus, mille eesmärk oli hinnata ja võrrelda konkreetsete ohutustulemite riski ibuprofeeni ja paratsetamooli kombinatsiooni saanud patsientidel ja ibuprofeeni või paratsetamooli monoravi saanud patsientidel, et teadaolev uuritud ohutustulemite risk ei tundu ibuprofeeni ja paratsetamooli samaaegsel kasutamisel erinevat monoraviga seostatavast riskist. Hinnatud ohutustulemid olid seedetrakti ülaosa häired, müokardiinfarkt, insult, neerupuudulikkus (v.a krooniline), südamepuudulikkus, tahtlik või juhuslik üleannustamine, suitsidaalne käitumine ja surm. Kokkuvõttes olid uuritud ohutustulemid ibuprofeeni ja paratsetamooli samaaegsel kasutamisel samad mis paratsetamooli või ibuprofeeni eraldi kasutamisel.

Paratsetamooli ja ibuprofeeni pikaajalise kasutamisega seostatavad olulised ohutusriskid on hästi teada: hepatotoksilisus, peptilised haavandid ja seedetrakti verejooks, nefrotoksilisus, südame-, südame-veresoonkonna ja tserebovaskulaarsed tüsistused. Taotleja on esitanud ulatusliku ülevaate ohutusandmetest nii esitatud uuringutest kui ka üldistest koondatud uuringuandmetest, mis kajastavad ka kombinatsiooni kasutamist eakatel patsientidel. Taotleja esitas andmed kirjandusväljaannete otsingust. Taotleja esitatud kliiniliste andmete põhjal ei ole kindlaks tehtud uusi ohutusprobleeme. Kõrvalnähtude esinemissagedus on ootuspärane ja kõige sagedamad kõrvalnähud on seotud seedetraktiga. Mis veelgi olulisem: kõrvalnähtude profiil vastas kombinatsiooni kasutamise seotud turustamisjärgsetele kogemustele nii kogu maailmast kui ka ELi liikmesriikidest. Inimravimite komitee leidis, et hoiatused paratsetamooli kasutamise kohta peavad eelkõige maksa- ja neerupuudulikkusega patsientide eripopulatsioonide korral vastama üksiktoimeainete ravimiteabes esitatud hoiatustele, et tagada ohutusteabe täielikkus.

Inimravimite komitee arutelu käigus väljendasid liikmed lahknevaid arvamusi peamiselt seoses üleannustamisest tingitud harvaesinevate, kuid raskete kõrvalnähtude riski suurenemisega, teatavate ravipopulatsioonidega seostatava ebakindlusega ning sellega, et oodatavat kasulikkust ei peeta piisavaks nende suurenenud riskide tasakaalustamiseks ning et puudusid tõendid, mis toetaks vajadust ravimi järele või selle kasutamist esmavaliku raviks. Inimravimite komitee võttis neid märkusi arvesse.

Inimravimite komitee võttis neid märkusi arvesse ning oli arvamusel, et pidades silmas ravimiteabes tehtavaid täiendavaid muudatusi seoses kasutusaja piiramisega maksimaalselt 3 päevale ning eripopulatsioonide, sh eakate kohta esitatud lisaandmeid, peetakse selle fikseeritud annusega kombinatsiooni üldist ohutust kerge kuni mõõduka valu lühiajalise sümptomaatilise ravi näidustusel vastuvõetavaks.

Fikseeritud annusega kombinatsiooni kasutamise põhjendus

Oma põhjenduses rõhutas taotleja inimravimite komiteele vajadust fikseeritud annusega kombinatsiooni järele ägeda valu lühiajalises ravis.

Esiteks toetavad fikseeritud annusega kombinatsiooni kahe toimeaine efektiivsust ja ohutust ulatuslikud kirjanduses avaldatud ja regulatiivsed tõendid ning kogemused.

Teiseks on ülimalt oluline paratsetamooli ja ibuprofeeni sisalduse vahekord (3,3:1), kuna see tagab selge täiendava toime nii ägeda kui ka kroonilise valu mudelite korral ning vahekorra muutmisel see toime ei avalduks. Ibuprofeen on mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest ohutuim ning seega optimaalne valik.

Kolmandaks on olemas meditsiiniline vajadus uue fikseeritud annusega valuvaigistava kombinatsioonravimi järele, mis ei sisaldaks ägeda valu vaigistamiseks opioidset ainet. Opioidseid kombinatsioonravimeid kasutatakse ELis märkimisväärselt palju. Eri aruannete kohaselt on kodeiini

lisamisel mitteopioidsetele analgeetikumidele valuvaigistav toime suurem, kuid talutavus sellevõrra väiksem, mis seab omakorda ohtu kasulikkuse ja riski tasakaalu. Peale selle ei ole paratsetamooli ja ibuprofeeni kombinatsiooni korral häiritud ainete individuaalsed ainevahetusrajad ning neil on ka erinevad toimerajad.

Mis puudutab ohutust, on olemas tõendavad andmed, et vältida maohaavandite ja verejooksu riski suurenemine, kui paratsetamool lisatakse ibuprofeenile vahekorras 3,3:1, ning fikseeritud annusega kombinatsiooni efektiivsus võrreldes kummagi üksiktoimeaine efektiivsusega ei viita väiksemale talutavusele/ohutusele.

Fikseeritud annusega kombinatsioon hoiab ära vajaduse üle minna ohutus- ja sõltuvusriskidega seostatavatele opioididele. Kuna paratsetamoolile lisatavate opioididega, näiteks kodeiiniga, on täheldatud üha enam ohutusprobleeme, on tegemist olulise aspektiga. Kavandatav kombinatsioon pakub seega ravialternatiivi sellistele opioididel põhinevatele kombinatsioonidele. Tasub märkida, et taotletav näidustus on lühiajaliseks kasutamiseks (3 päeva).

Nendel eri põhjustel pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks taotleja esitatud põhjendust vajaduse kohta fikseeritud annusega kombinatsiooni järele ägeda valu lühiajalises ravis.

Riskijuhtimine

Ravim kiideti paljudes ELi liikmesriikides retseptiravimina heaks juba detsentraliseeritud menetluse esimeses ja teises etapis.

Kõik pikaajalise kasutamise seostatavad riskid on kehtivas riskijuhtimiskavas loetletud ohutusprobleemidena. Need riskid on hästi teada ja neid hoitakse kontrolli all inimravimite komitee heakskiidetud ravimijärelevalvetoimingute abil.

Inimravimite komitee soovitas näidustusena fikseeritud annusega kombinatsiooni lühiajalist kasutamist (maksimaalselt 3 päeva) ning taotleja oli sellega nõus. Sellele vastavalt lisati ravimiteabesse annustamise ja manustamisviisi lõiku juhised ja ravimi kasutamise ajaga seotud hoiatused.

Taotleja märkis, et pikaajaline kasutamine (kauem kui soovitatavad 3 päeva) on lubatud üksnes tervishoiutöötaja äranägemisel ja hoolika järelevalve all; tervishoiutöötaja peab tagama ravimi mõistliku ja vastutustundliku kasutamise, arvesse võtma ravimi kasulikkust ja sellega kaasnevaid riske ning hindama patsiendil ravimi toimet, kõrvalnähtude esinemist ja ravi jätkamise vajadust. Kuna fikseeritud annusega kombinatsiooni ei soovitata kasutada kauem kui 3 päeva, võib pikaajalise kasutamise tõenäosust pidada väikeseks. Ulatuslikud turustamisjärgsed kogemused ELi välistest riikidest viitavad samuti pikaajalise kasutamise vähetõenäosusele. Seetõttu ei mõjuta see ravimi kasulikkuse ja riskide tasakaalu peaaegu üldse.

Minimeerimaks riske juhul, kui ravimit kasutatakse ilma tervishoiutöötaja järelevalveta, on üks võimalus piirata pakendi suurust, et patsient ei ületaks maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust 3000 mg / 900 mg paratsetamooli / ibuprofeeni (6 tabletti) kolmel järjestikusel päeval.

Eespool kirjeldatud arvesse võttes on esitatud riskijuhtimiskava.

Kasulikkuse ja riski hindamine

Paratsetamool ja ibuprofeen on kaks valuvaigistavat ainet, mis on kliinilises kasutuses olnud juba kaua aega, ning mõlemad on osutunud maksimaalsete soovitatavate ööpäevaste annuste juures ohutuks ja hästi talutavaks. Kavandatava fikseeritud annusega kombinatsiooni annused jäävad tugevuselt soovitatavasse annusevahemikku, eeskätt ibuprofeeni annus.

Läbivaatamismenetluse käigus hinnati, kas fikseeritud annusega kombinatsioon on efektiivsem kui kumbki üksiktoimeaine eraldi. Uuringust AFT-MX-1 saadud andmeid toetavad andmed ulatuslikust

III faasi efektiivsusuuringust AFT-MX-6. Uuringu AFT-MX-6 andmed on kooskõlas uuringu AFT-MX-1 andmetega, kinnitades täiendavalt uuringu AFT-MX-1 tulemuste paikapidavust. Vaatamata mittedüstemaatilisele valu intensiivsuse skooride registreerimisele visuaalsel analoogskaalal, oli valu kestus, mille jooksul uuringus osalenud hindasid oma valu intensiivsust, ravirühmade lõikes sarnane, võimaldades standarditud võrdlust.

Mis puudutab kõnealuse fikseeritud annusega kombinatsiooni ohutust, siis järeldati kliiniliste uuringute andmete ja perioodiliste ohutusaruannete hindamise ning ulatusliku kirjandusandmete otsingu põhjal, et teadaolevad ohutustulemid on ibuprofeeni ja paratsetamooli samaaegsel kasutamisel ootuspärased ning sarnanevad üksiktoimeainete puhul täheldatutega. Hinnatud ohutustulemid olid seedetrakti ülaosa häired, müokardiinfarkt, insult, neerupuudulikkus (v.a krooniline), südamepuudulikkus, tahtlik või juhuslik üleannustamine, suitsiidikäitumine ja surm. Võrdluses varasemate kasutajatega sarnanesid paratsetamooli ja ibuprofeeni kombinatsioonravi praegustel kasutajatel enamiku ohutustulemite korral suhtelised esinemissageduse määrad ibuprofeeni ja paratsetamooli monoravi praegustel kasutajatel täheldatutega. Kokkuvõttes ei tundu hinnatud ohutustulemite teadaolev risk ibuprofeeni ja paratsetamooli samaaegsel kasutamisel erinevat sellest, mida on täheldatud paratsetamooli või ibuprofeeni eraldi kasutamisel.

Inimravimite komitee hindas kättesaadavaid andmeid ja täiendavaid tõendavaid kirjandusandmeid, et toetada kombinatsiooni kasutamist valu lühiajaliseks raviks. Üldiselt näitasid andmed, et paratsetamooli ja ibuprofeeni kombinatsioon vastavates annustes on ohutu ja efektiivne, kui seda kasutatakse ettenähtud näidustusel, kasutusajaga ja populatsioonis, sh eakad. Eeskätt puuduvad kombinatsioonil kuritarvitamis- ja sõltuvusriskid, mida seostatakse opioididega. Selle fikseeritud annusega kombinatsiooni puudumisel kasutatakse päästeravimina opioide. Fikseeritud annusega kombinatsioon annab patsientidele ja arstidele aega, enne kui kasutusele võetakse opioide sisaldav ravim.

Peale selle soovitas inimravimite komitee kõnealuse fikseeritud annusega kombinatsiooni lühiajalist kasutamist (maksimaalselt 3 päeva). Ravimiteabesse annustamise ja manustamisviisi lõiku lisati juhised ja ravimi kasutamise ajaga seotud hoiatused.

Üldine kasulikkuse ja riski tasakaal

Pärast kõigi taotleja esitatud andmete läbivaatamist oli inimravimite komitee seisukohal, et kasulikkuse ja riski tasakaal on piisavalt tõendatud. Inimravimite komitee oli arvamisel, et paratsetamooli/ibuprofeeni 500 mg / 150 mg õhukese polümeerikattega tablettide ja sarnaste nimetuste fikseeritud annusega kombinatsiooni kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, kui seda kasutatakse kooskõlas ravimiteabes esitatud juhistega.

Inimravimite komitee arvamusel alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast Ühendkuningriigi algatatud esildismenetlust, mis tugines Prantsusmaa, Saksamaa, Hispaania ja Madalmaade arvamusel, et müügiloa andmine kujutaks endast võimalikku tõsist ohtu rahvatervisele;
- komitee vaatas läbi andmed, mille taotleja esitas paratsetamooli/ibuprofeeni 500 mg / 150 mg õhukese polümeerikattega tablettide ja sarnaste nimetuste fikseeritud annusega kombinatsiooni efektiivsuse toetuseks kerge kuni mõõduka valu lühiajalises sümptomaatilises ravis;

- komitee arvamuse kohaselt toetavad esitatud andmed paratsetamooli/ibuprofeeni 500 mg / 150 mg õhukese polümeerikattega tablettide ja sarnaste nimetuste fikseeritud annusega kombinatsiooni efektiivsust kerge kuni mõõduka valu lühiajalises sümptomaatilises ravis;
- ühtlasi on komitee arvamusel, et ravimiteabe kavandisse ja ajakohastatud riskijuhtimiskavasse on lisatud piisav teave minimeerimaks mis tahes riski, et ravimit kasutatakse kauem kui soovitatavad 3 päeva; peale selle täiendati ohutusteavet eripopulatsioonide, sh eakate ning maksa- ja neerupuudulikkusega patsientide kohta, kajastades üksiktoimeainete kasutamiseiga seotud hoiatusi;
- komitee enamuse nõusolekul järelitati, et kõnealuse ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal kerge kuni mõõduka valu lühiajalises sümptomaatilises ravis on positiivne.

Eespool kirjeldatud arvesse võttes soovitas inimravimite komitee enamuse nõusolekul anda paratsetamooli/ibuprofeeni 500 mg / 150 mg õhukese polümeerikattega tablettide ja seotud nimetuste fikseeritud annusega kombinatsiooni (vt III lisa) müügiloa, mille puhul muudeti koordineerimisrühma menetluses kokku lepitud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe lõplikke versioone, nagu on kirjeldatud I lisan.