

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Vale Pharmaceuticals jätti Iso-Britannialle hakemuksen parasetamolin 500 mg ja ibuprofeenin 150 mg kiinteästä annosyhdistelmästä hajautetun menettelyn (DCP) puitteissa 27. maaliskuuta 2015.

Viitejäsenvaltio (RMS) on Iso-Britannia ja asianosaisia jäsenvaltioita (CMS) ovat Itävalta (AT), Saksa (DE), Kroatia (HR), Irlanti (IE), Luxembourg (LU), Ranska (FR), Belgia (BE), Alankomaat (NL), Portugali (PT) ja Espanja (ES).

Hajautetut menettelyt UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC ja UK/H/6176/001/DC alkoivat 23. heinäkuuta 2015. Useiden asianosaisten jäsenvaltioiden esittämiä tärkeitä kysymyksiä tehosta ja turvallisuudesta ei pystytty ratkaisemaan ja niitä pidettiin mahdollisena vakavana kansanterveydellisenä riskinä. Tämän vuoksi menettely siirrettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) käsiteltäväksi direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 1 kohdan nojalla. Koska CMDh:n menettelyssä ei päästy yksimielisyyteen, menettely siirrettiin lääkevalmistekomitean (CHMP) käsiteltäväksi.

Siksi viitejäsenvaltio Iso-Britannia käynnisti 21. lokakuuta 2016 direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn, koska kysymyksiä pidettiin mahdollisena vakavana kansanterveydellisenä riskinä.

Lääkevalmistekomitean lausuntopyyntömenettelyn lähtökohtana olivat seuraavat tärkeät kysymykset: kiinteän annosyhdistelmän perusteita ei pidetä perusteltuina, tämän uuden kiinteän annosyhdistelmän tuomaa lisähyötyä yksittäisiin lääkeaineisiin verrattuna ei ole osoitettu ja uudelle kiinteälle annosyhdistelmälle ei ole osoitettu hyväksyttävää turvallisuusprofiilia.

Kliininen teho

Hakija toimitti seuraavat päätökset myyntilupahakemuksen tueksi.

Tutkimus AFT-MX-1 oli vaiheen III prospektiivinen, rinnakkaisryhmillä toteutettu, kaksoissokkoutettu avaintutkimus, jossa verrattiin parasetamolin ja ibuprofeenin yhdistelmän, pelkän parasetamolin tai pelkän ibuprofeenin analgeettista tehoa leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Sen tavoitteena oli verrata parasetamolin ja ibuprofeenin yhdistelmän analgeettista tehoa ja turvallisuutta pelkkään parasetamoliin tai pelkkään ibuprofeeniin verrattuna aikuisten leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Tulokset osoittivat, että parasetamolin ja ibuprofeenin yhdistelmän analgeettinen teho oli suurempi kuin pelkän ibuprofeenin teho samalla annoksella. Ensimmäinen tavoite osoitti, että yhdistelmä oli tilastollisesti parempi kuin vaikuttavat aineet erikseen. Toissijaisissa analyyseissä ei joko osoitettu mitään eroa tai ne suosivat yhdistelmää.

Tutkimus AFT-MX-3 oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu annosvastetutkimus, jossa verrattiin parasetamolin ja ibuprofeenin yhdistelmän eri annosten ja lumelääkkeen tehoa 2–4 viisaudenhampaan poiston aiheuttaman kivun hoidossa. Sen tavoitteena oli verrata ajan suhteen korjattua SPID-arvoa (kivun voimakkuuden erojen summa) lähtötilanteen VAS-janan kivun voimakkuuden pistemääriin 24 tunnin ajan ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen neljässä hoitoryhmässä annos-vastesuhteen muodon määrittämiseksi. Tulokset osoittivat, että lumeryhmän ajan suhteen korjatun SPID-arvon keskiarvo (keskiarvo = 6,63, SD = 19,79) on merkittävästi pienempi kuin joko yhdistelmää neljännesannoksen saaneen ryhmän (keskiarvo = 19,25, SD = 19,99), yhdistelmää puolikkaan annoksen saaneen ryhmän (keskiarvo = 20,44, SD = 20,78) tai yhdistelmää täyden annoksen saaneen ryhmän (keskiarvo = 20,12, SD = 18,01). Tutkimuksissa kaikkien vaikuttavien aineiden osoitettiin olevan tilastollisesti parempia kuin lumelääke. Ne kaikki

vaikuttivat olevan numeerisesti samanlaisia toistensa kanssa; muodollisia vertailuja vaikuttavien aineiden kesken ei kuitenkaan tehty.

Tutkimus AFT-MX-4 oli vaiheen II kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu eksploratiivinen tutkimus, jossa verrattiin parasetamolien ja ibuprofeenin yhdistelmää parasetamoliin, pieniannoksiseen ibuprofeeniin ja suuriannoksiseen ibuprofeeniin polven nivelrikon aiheuttaman kivun hoidossa. Tutkimukseen kuului 12 kuukauden avoin jatkovaihe. Tutkimuksen tavoitteena oli verrata yhdistelmää (parasetamoli 500 mg ja ibuprofeeni 150 mg) analgeettisen tehon ja kliinisen turvallisuuden osalta kolmeen muuhun hoitoryhmään (parasetamoli 500 mg, pieniannoksinen ibuprofeeni 150 mg, suuriannoksinen ibuprofeeni 300 mg) kivuliaan polven nivelrikon hoidossa. Tämä vaiheen II eksploratiivinen tutkimus osoitti, että yhdistelmä on tehokas nivelrikkokivun hoidossa.

Tutkimus AFT-MX-6E oli vaiheen III tutkimus toisessa akuutin kivun mallissa (artroskopia). Tutkimus oli lievän tai keskivaikean akuutin kivun tutkimus, sillä artroskopia on vähäinen kirurginen toimenpide, joka aiheuttaa lievää jatkuvaa kipua, ja kuten jäljempänä mainitaan, kipu häviää nopeasti. Tämä vaiheen III tutkimus oli prospektiivinen, rinnakkaisryhmillä toteutettu, kaksoissokkoutettu, lumevertailtu tutkimus, jossa verrattiin kiinteää annosyhdistelmää (kaksi tablettia, kukin tabletti sisälsi 500 mg parasetamolia ja 150 mg ibuprofeenia) kliinisen tehon ja turvallisuuden osalta sen yksittäisiin aineisiin (joko 1000 mg parasetamolia tai 300 mg ibuprofeenia) ja lumelääkkeeseen 300 potilaalla, jotka kärsivät keskivaikeasta tai vaikeasta kivusta polven artroskopialeikkauksen jälkeen.

Tutkimus AFT –MX6 oli toinen vaiheen III lumekontrolloitu, prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus, johon kuului turvallisuusseuranta päivän 30 kohdalla. Tähän tutkimukseen otettiin mukaan mies- ja naispotilaita, jotka olivat 18–60-vuotiaita ja joilta oltiin poistamassa kirurgisesti vähintään kaksi kiilautunutta viisaudenhammasta. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli ajan suhteen korjatun kivun voimakkuuden erojen summa lähtötilanteesta 48 tunnin ajanjakson aikana. Välistä puuttuvat arvot arvoitiin lineaarisella interpolaatiolla. Varalääkkeen käyttö otettiin huomioon ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä siirtämällä ennen varalääkkeen käyttöä mitattu VAS-kipujan pistemäärä eteenpäin. Tulokset osoittivat, että kivunlievitys oli merkittävästi parempi yhdistelmällä kuin kummallakaan lääkeaineella yksinään ($p < 0,001$). Mediaaniaika havaittavaan kivunlievitykseen oli merkittävästi lyhyempi yhdistelmällä kuin ibuprofeenilla ja lumelääkkeellä ($p < 0,05$) ja merkityksetön verrattaessa parasetamoliin.

Lääkevalmistekomitean jäsenet ilmaisivat huolensa siitä, että paremmuus osoitettiin vain yhdessä leikkauksen jälkeisessä kipumallissa (poskihampaan poisto), toinen avaintutkimus ei onnistunut osoittamaan yhdistelmän paremmuutta toisessa kipumallissa (artroskopia) ja että näyttöä paremmuudesta lievän kivun hoidossa ei ollut saatavilla. Suhteellisen pienen ibuprofeenimäärän hyödyistä keskivaikeassa kivussa ei myöskään ollut vankkaa näyttöä.

Lääkevalmistekomitea huomioi näiden jäsenten huolenaiheet, mutta katsoi, että yleensä ottaen yhdistelmän teho lyhytaikaisessa kolmen päivän käytössä on osoitettu.

Kliininen turvallisuus

Parasetamoli ja ibuprofeeni ovat kaksi kipulääkeyhdistettä, joilla on pitkä historia kliinisessä käytössä ja jotka on osoitettu turvallisiksi ja hyvin siedetyiksi päivittäisillä suositelluilla enimmäisannoksilla. Kiinteän annosyhdistelmän suositellut annosvahvuudet ovat reilusti suositellun annosalueen sisällä, etenkin ibuprofeeniannos.

Kiinteän annosyhdistelmän kliiniset tutkimukset eivät ole myöskään osoittaneet mitään muita haittavaikutuksia kuin mitä tiedetään olevan pelkällä parasetamolilla tai pelkällä ibuprofeenilla. Hakija myös huomautti, etteivät määräaikaiset turvallisuuskatsaukset, jotka kattavat yli 89 miljoonan tabletin käytön myyntiin tulon jälkeen, viittaa mihinkään ylimääräisiin tai odottamattomiin riskeihin.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kattavat epäilemättä useat ikäryhmät ja käytön todellisen myyntiin tulon jälkeisen kokemuksen perusteella. Siksi kiinteän annosyhdistelmän ja pelkän parasetamolin tai ibuprofeenin pitkäaikaisella käytöllä tulisi olla samanlainen riski-/hyötyprofiili.

Lisäksi tutkimuksessa, johon osallistui 1,2 miljoonaa potilasta ja jonka tarkoituksena oli arvioida ja verrata tiettyjen turvallisuutta koskevien tulosten riskiä potilailla, joille oli määrätty ibuprofeenia ja parasetamolia samanaikaisesti, niiden potilaiden riskiin, joille oli määrätty ibuprofeenia tai parasetamolia pelkästään, pääteltiin, että ibuprofeenin ja parasetamolin samanaikainen käyttö ei näytä muuttavan tutkittujen turvallisuustulosten tunnettua riskiä verrattuna lääkeaineiden käyttöön yksinään. Arvioidut turvallisuutta koskevat tulokset olivat ylempään maha-suolikanavan tapahtumat, sydäninfarkti, aivohalvaukset, munuaisten vajaatoiminta (pois lukien krooninen), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, tahallinen tai vahingossa tapahtunut yliannostus, itsemurhakäyttäytyminen ja kuolleisuus. Johtopäätöksensä voidaan todeta, että tutkitut turvallisuutta koskevat tulokset olivat yhtenäisiä ibuprofeenin ja parasetamolin samanaikaisessa käytössä verrattuna parasetamoliin tai ibuprofeeniin pelkästään.

Parasetamolin ja ibuprofeenin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät tärkeät turvallisuusriskit ovat hyvin tunnettuja, ja ne ovat maksatoksisuus, peptinen haava ja maha-suolikanavan verenvuoto, munuaistoksisuus sekä sydän-, kardiovaskulaari- ja aivoverisuonivaikutukset. Hakija on esittänyt kattavan turvallisuustietojen katsauksen sekä toimitetuista tutkimuksista että yleisesti kerätyistä tutkimustiedoista, myös yhdistelmän altistuksesta iäkkäillä potilailla. Hakija esitti kirjallisuuden hakustrategian. Hakijan esittämien kliinisten tietojen perusteella uusia turvallisuusnäkökohtia ei ole havaittu. Haittatapahtumien esiintyvyys on odotetun mukaista, ja useimmiten ne liittyvät maha-suolikanavaan. Vielä tärkeämpää on se, että esiintyvyys on yhdenmukainen yhdistelmän käytön myyntiin tulon jälkeisen kokemuksen kanssa sekä maailmanlaajuisesti että EU:n jäsenvaltioissa. Lääkevalmistekomitea toivoi, että erityisesti erityispotilasryhmille, joita ovat maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, tarkoitettujen parasetamolin käyttöön liittyvien varoitusten on vastattava yksittäisen lääkeaineen valmistetiedoissa olevia varoituksia, jotta turvallisuustiedot olisivat täydellisiä.

Lääkevalmistekomitean pohdintoissa jäsenet ilmaisivat eräviä näkemyksiä pääasiassa ylihoitamisesta johtuvien harvinaisten mutta vakavien haittatapahtumien suurentuneen riskin mahdollisuudesta, epävarmuudesta joidenkin potilasryhmien hoidossa ja siitä, että odotettuja hyötyjä ei pidetty riittävinä, jotta nämä suurentuneet riskit olisivat hyväksyttävissä, sekä siitä, että vahvistava näyttö tämän valmisteen tarpeesta tai ensilinjan käytöstä ei annettu. Lääkevalmistekomitea otti nämä kommentit huomioon.

Lääkevalmistekomitea otti nämä kommentit huomioon ja katsoi, että kun valmistetietoihin lisätään tiedot käytön rajoittamisesta enintään kolmen päivän ajaksi ja lisätiedot erityispotilasryhmille, myös iäkkäille, tämän kiinteän annosyhdistelmän yleinen turvallisuus on hyväksyttävä sen käyttöaiheessa lievän tai keskivaikean kivun lyhytaikaisessa oireenmukaisessa hoidossa.

Perusteet kiinteän annosyhdistelmän suhteen käytölle

Hakija esitti lääkevalmistekomitealle perusteet kiinteän annosyhdistelmän käytön tarpeelle akuutin kivun lyhytaikaisessa hoidossa.

Ensiksikin tämän kiinteän annosyhdistelmän kahden vaikuttavan aineen käyttöä tukevat laajat julkaistut ja regulatoriset näyttötiedot sekä niiden tehon ja turvallisuuden historia.

Toiseksi parasetamolin ja ibuprofeenin suhde (3,3:1) on äärimmäisen tärkeä, koska sillä on merkittävä lisävaikutus sekä akuuteissa että kroonisissa kipumalleissa; tämä häviää, jos suhdetta pienennetään. Ibuprofeeni on turvallisin ei-steroidinen tulehduskipulääke, ja siksi se on paras mahdollinen vaihtoehto.

Kolmanneksi akuutin kivun lievityksessä on tarve sellaiselle uudelle kipulääkkeen kiinteälle annosyhdistelmälle, joka ei sisällä opioideja. On havaittu, että opioidiyhdistelmien käyttö on merkittävää EU:ssa. Useat raportit osoittavat, että kodeiinin lisääminen yleisiin ei-opioidikipulääkkeisiin lisää kivunlievitystä siedettävyyden kustannuksella, mikä heikentää hyöty-riskisuhdetta. Tässä aineyhdistelmässä yksittäiset aineet eivät myöskään häiritse toistensa metaboliareittejä ja ne myös vaikuttavat eri farmakologisten reittien kautta.

Lopuksi turvallisuustiedot tukevat sitä, ettei mahalaukun eroosioon ja verenvuotoon kohdistuvia ylimääräisiä haittavaikutuksia ole, kun parasetamoli lisätään ibuprofeeniin suhteessa 3,3:1, ja ettei kiinteän annosyhdistelmän suurempi teho verrattuna kumpaankin aineeseen yksinään heikennä siedettävyyttä/turvallisuutta.

Kiinteällä annosyhdistelmällä vältetään opioideihin siirtymisen tarve ja kaikki niiden turvallisuus- ja addiktioriskeihin liittyvät seuraamukset. Tämä on merkittävää, sillä opioideihin, kuten kodeiiniin, liittyy yhä enemmän turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, kun niitä käytetään parasetamolien lisänä. Siten ehdotettu yhdistelmä tarjoaa hoitovaihtoehdon tällaisille opioidipohjaisille yhdistelmille. On syytä huomioda, että haettava käyttöaihe on lyhytaikainen (3 päivää) altistus.

Lääkevalmistekomitea piti näitä hakijan perusteluja kiinteän yhdistelmävalmisteen tarpeelle akuutin kivun lyhytaikaisessa hoidossa hyväksyttävänä useista syistä.

Riskinhallinta

Tämä lääkevalmiste on jo saanut myyntiluvan reseptilääkkeenä hajautetun menettelyn ensimmäisen ja toisen vaiheen aikana monissa EU:n maissa.

Kaikki pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät riskit on tunnistettu turvallisuutta koskeviksi huolenaiheiksi nykyisessä riskinhallintasuunnitelmassa. Nämä riskit tunnetaan hyvin ja niitä kontrolloidaan rutiiniluonteisen lääketurvatoiminnan käytännöillä, jotka lääkevalmistekomitea on hyväksynyt.

Lääkevalmistekomitea on suositellut tälle kiinteälle annosyhdistelmälle lyhytaikaista käyttöä (enintään 3 päivän ajan) ja hakija on hyväksynyt sen. Näin ollen valmistetietoihin sisällytettiin ohjeet annostuskohtaan ja varoitukset käytön kestoa koskien.

Hakija huomautti, että suositeltua kolmea päivää pidempi käyttö voidaan toteuttaa vain terveydenhuollon ammattilaisen harkinnan mukaan ja tällaisen tarkassa valvonnassa.

Terveydenhuollon ammattilaisen on varmistettava lääkkeen järkevä ja vastuullinen käyttö, tarkasteltava sen hyötyjä ja riskejä sekä seurattava potilasta lääkkeen tehon, sivuvaikutusten ja jatkotarpeen arvioimiseksi. Koska ehdotettua kiinteää annosyhdistelmää ei suositella käytettäväksi yli kolmea päivää, pitkäaikaisen käytön mahdollisuus on hyvin pieni. Laaja myyntiin tulon jälkeinen kokemus EU:n ulkopuolisista maista viittaa siihen, että pitkäaikaisen käytön mahdollisuuden toteutuminen on epätodennäköistä. Siksi tällaisella mahdollisuudella on tuskin mitään vaikutusta lääkevalmisteen hyöty-riskisuhteeseen.

Lisätoimenpide riskien minimoimiseksi olisi rajoittaa pakkauskokoa sen mahdollisuuden varalta, että lääkettä käytetään ilman terveydenhuollon ammattilaisen valvontaa, niin että suositeltua päivittäistä enimmäisannosta 3000/900 mg parasetamolia/ibuprofeenia (6 tablettia) ei ylitetä kolmen päivän enimmäiskeston aikana.

Riskinhallintasuunnitelma on toimitettu edellä mainitun mukaisesti.

Hyödyn ja riskien arviointi

Parasetamoli ja ibuprofeeni ovat kaksi kipulääkeyhdistettä, joilla on pitkä historia kliinisessä käytössä ja jotka on osoitettu turvalliseksi ja hyvin siedetyiksi päivittäisillä suositelluilla enimmäisannoksilla.

Ehdotetun kiinteän annosyhdistelmän suositellut annosvahvuudet ovat reilusti suositellun annosalueen sisällä, etenkin ibuprofeeniannos.

Arviointiprosessin aikana kiinteän annosyhdistelmän tehon paremmuutta verrattiin kumpaankin lääkeaineeseen yksinään. Tutkimuksesta AFT-MX-1 saatuja tietoja vahvisti laaja vaiheen III tehoa mittaava tutkimus AFT-MX-6. Tutkimuksen AFT-MX-6 tulokset ovat yhteneväisiä tutkimuksen AFT-MX-1 kanssa, ja se itse asiassa edelleen vahvistaa tutkimuksen AFT-MX-1 tulosten paikkansapitävyyttä. Huolimatta ei-systemaattisesta kivun raportoinnista VAS-arvioinneilla, kivun kesto, jona tutkittavat arvioivat kipuaan, oli samankaltainen kaikissa ryhmissä, mikä mahdollisti vakioituneen vertailun.

Mitä tulee tämän kiinteän annosyhdistelmän turvallisuuteen, kliinisten tutkimusten tietojen sekä määräämisen turvallisuuskatsauksen arvioinnin ja julkaistun kirjallisuuden laajojen hakujen perusteella katsottiin, että ibuprofeenin ja parasetamolin samanaikaisen käytön turvallisuutta koskevien tulosten odotetaan olevan tunnettuja ja verrattavissa lääkeaineiden käyttöön yksinään. Arvioidut turvallisuutta koskevat tulokset olivat ylemmän maha-suolikanavan tapahtumat, sydäninfarkti, aivohalvaus, munuaisten vajaatoiminta (pois lukien krooninen), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, tahallinen tai vahingossa tapahtunut yliannostus, itsemurhakäyttäytyminen ja kuolleisuus. Aiempiin käyttäjiin verrattuna useimmat turvallisuutta koskevat tulokset olivat toisiaan vastaavia nykyisten samanaikaisesti parasetamolia ja ibuprofeenia käyttävien ja nykyisten ibuprofeenia pelkästään ja parasetamolia pelkästään käyttävien välillä. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että ibuprofeenin ja parasetamolin samanaikainen käyttö ei vaikuta muuttavan tutkittujen turvallisuutta koskevien tulosten tunnettua riskiä verrattuna parasetamolin tai ibuprofeenin käyttöön yksinään.

Lääkevalmistekomitea arvioi saatavilla olevat tiedot ja kirjallisuudesta saadut vahvistavat lisätiedot, jotka tukevat tämän yhdistelmän käyttöä kivun lyhytaikaisessa hoidossa. Kaiken kaikkiaan tiedot osoittivat, että parasetamolin ja ibuprofeenin yhdistelmän käyttö annetuilla annoksilla on turvallista ja tehokasta sen aiotussa käyttöaiheessa, käytön kestossa ja populaatiossa, iäkkäät mukaan lukien. Eritoten yhdistelmällä ei ole opioidien päihdekäytön ja väärinkäytön riskejä. Tämän kiinteän annosyhdistelmän puuttuessa kivun varahoito on sen sijaan johtanut opioidien käyttöön. Kiinteän yhdistelmän käyttö antaa aikaa sekä potilaille että lääkäreille ennen opioidia sisältävän valmisteen käyttöä.

Lääkevalmistekomitea myös suosittelee tämän kiinteän annosyhdistelmän lyhytaikaista käyttöä (enintään kolmen päivän ajan). Valmistetietoihin sisällytettiin ohjeet annostuskohtaan ja varoitukset käytön kestoa koskien.

Yleinen riski-hyötysuhde

Otettuaan huomioon kaikki hakijan toimittamat tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että riski-hyötysuhde oli riittävän hyvin osoitettu. Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että parasetamolin/ibuprofeenin 500 mg/150 mg kalvopäällysteisten tablettien ja muiden kauppanimien kiinteän annosyhdistelmän riski-hyötysuhteen katsotaan olevan suotuisa, kun sitä käytetään valmistetietojen ehtojen mukaisesti.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea otti huomioon Ison-Britannian direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan nojalla toimittaman ilmoituksen lausunnotmenettelyn aloittamisesta sillä perusteella, että Ranska, Saksa, Espanja ja Alankomaat katsoivat myyntiluvan myöntämisen aiheuttavan mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin.

- Komitea arvioi kaikki hakijan toimittamat tiedot, jotka tukivat parasetamolin/ibuprofeenin 500 mg/150 mg kalvopäällysteisten tablettien ja muiden kauppanimien kiinteän annosyhdistelmän tehoa lievän tai keskivaikean kivun lyhytaikaisessa oireenmukaisessa hoidossa.
- Komitea on sitä mieltä, että saatavilla olevat tiedot tukevat parasetamolin/ibuprofeenin 500 mg/150 mg kalvopäällysteisten tablettien ja muiden kauppanimien kiinteän annosyhdistelmän tehoa lievän tai keskivaikean kivun lyhytaikaisessa oireenmukaisessa hoidossa.
- Komitea on myös sitä mieltä, että ehdotettuihin valmistetietoihin ja päivitettyyn riskinhallintasuunnitelmaan on sisällytetty riittävät tiedot, jotta voidaan minimoida se mahdollinen riski, että yhdistelmää käytetään kauemmin kuin sen suositeltu enimmäiskesto kolme päivää. Lisäksi erityispotilasryhmiä, mukaan lukien iäkkäät sekä maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, koskevia turvallisuustietoja vahvistettiin vastaamaan yksittäisen lääkeaineiden käyttöä koskevia varoituksia.
- Komitea katsoi enemmistön päätöksellä, että tämän lääkevalmisteen riski-hyötysuhde on suotuisa lievän tai keskivaikean kivun lyhytaikaisessa oireenmukaisessa hoidossa.

Edellä mainitut tekijät huomioon ottaen lääkevalmistekomitea on suositellut enemmistön päätöksellä myyntiluvan myöntämistä parasetamolin/ibuprofeenin 500 mg/150 mg kalvopäällysteisten tablettien ja muiden kauppanimien kiinteälle annosyhdistelmälle, jonka valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste muutettiin liitteessä III mainitun koordinoitiryhmän menettelyssä saavutetun lopullisen version perusteella. (Ks. liite I)