

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

W dniu 27 marca 2015 r. firma Vale Pharmaceuticals przedłożyła w Zjednoczonym Królestwie wniosek o przeprowadzenie procedury zdecentralizowanej dotyczącej skojarzenia leków zawierającego ustalone dawki 500 mg paracetamolu i 150 mg ibuprofenu.

Referencyjnym państwem członkowskim jest Zjednoczone Królestwo, a zainteresowanymi państwami członkowskimi są Austria (AT), Niemcy (DE), Chorwacja (HR), Irlandia (IE), Luksemburg (LU), Francja (FR), Belgia (BE), Niderlandy (NL), Portugalia (PT) i Hiszpania (ES).

Procedury zdecentralizowane UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC i UK/H/6176/001/DC rozpoczęto w dniu 23 lipca 2015 r. Istotne kwestie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, zgłoszone przez kilka zainteresowanych państw członkowskich, pozostały nierozwiązane i uznano je za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego; procedurę skierowano zatem do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMDh) zgodnie z art. 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE. Ponieważ w CMDh nie udało się osiągnąć porozumienia, procedurę skierowano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

W dniu 21 października 2016 r. referencyjne państwo członkowskie – Zjednoczone Królestwo – wszczęło zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, ponieważ te kwestie uznano za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Główne kwestie, które stanowiły podstawę do skierowania sprawy do CHMP, dotyczyły uzasadnienia dotyczącego skojarzenia leków o ustalonych dawkach, które uznano za nieuzasadnione, braku wykazania dodatkowych korzyści wynikających z nowego skojarzenia leków w porównaniu z pojedynczymi składnikami oraz braku wykazania dopuszczalnego profilu bezpieczeństwa nowego skojarzenia leków o ustalonych dawkach.

### Skuteczność kliniczna

W celu udokumentowania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wnioskodawca przedłożył następujące badania główne.

*Badanie AFT-MX-1* było badaniem głównym fazy III przeprowadzonym w prospektywnych grupach równoległych, z podwójnie ślełą próbą, obejmującym porównanie działania przeciwbólowego skojarzenia paracetamolu i ibuprofenu, paracetamolu podawanego w monoterapii lub ibuprofenu podawanego w monoterapii u pacjentów z bólem pooperacyjnym. Badanie miało na celu porównanie działania przeciwbólowego i bezpieczeństwa skojarzenia paracetamolu i ibuprofenu z paracetamolem podawanym w monoterapii lub ibuprofenem podawanym w monoterapii u dorosłych pacjentów z bólem pooperacyjnym. Wyniki wykazały większą skuteczność przeciwbólową skojarzenia paracetamolu i ibuprofenu w porównaniu z ibuprofenem podawanym w monoterapii w tej samej dawce. Zgodnie z celem podstawowym wykazano, że skuteczność skojarzenia leków była statystycznie większa niż w przypadku substancji czynnych podawanych w monoterapii. Analizy wtórne nie wykazywały różnicy lub wykazywały różnicę na korzyść skojarzenia.

*Badanie AFT-MX-3* było badaniem reakcji na dawkę, kontrolowanym placebo, randomizowanym, przeprowadzonym w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą, obejmującym porównanie działania różnych połączonych dawek paracetamolu i ibuprofenu oraz placebo u uczestników cierpiących z bólu z powodu usunięcia 2-4 trzecich zębów trzonowych. Badanie miało na celu porównanie korygowanych w czasie danych dotyczących łącznego zmniejszenia natężenia bólu (SPID), od wartości początkowej określonej na podstawie punktacji natężenia bólu według wizualnej skali analogowej do wartości obserwowanej po upływie 24 godzin od podania pierwszej dawki badanego leku

w czterech badanych grupach, aby określić rodzaj zależności między dawką a reakcją. Wyniki wykazały, że średnie wartości korygowanych w czasie danych dotyczących łącznego zmniejszenia natężenia bólu były w grupie przyjmującej placebo [średnia=6,63, odchylenie standardowe (SD)=19,79] znacząco niższe niż w przypadku każdej z następujących grup: grupy otrzymującej ¼ połączonej dawki (średnia=19,25, SD=19,99), grupy otrzymującej ½ połączonej dawki (średnia=20,44, SD=20,78) lub grupy otrzymującej pełną połączoną dawkę (średnia=20,12, SD=18,01). Badanie wykazało, że działanie wszystkich substancji czynnych było statystycznie lepsze niż w przypadku placebo. Wyniki uzyskane dla wszystkich substancji wydają się podobne liczbowo; nie przeprowadzono jednak żadnego formalnego porównania substancji czynnych.

*Badanie AFT-MX-4* było badaniem rozpoznawczym fazy II, randomizowanym, przeprowadzonym w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą, obejmującym porównanie działania paracetamolu oraz ibuprofenu w skojarzeniu z paracetamolem, ibuprofenu podawanego w niskich i wysokich dawkach pacjentom z bólem powodowanym przez chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego, z otwartą fazą będącą przedłużeniem badania o 12 miesięcy. Badanie miało na celu porównanie skuteczności przeciwbólowej i bezpieczeństwa klinicznego skojarzenia leków (500 mg paracetamolu i 150 mg ibuprofenu) z wynikami uzyskanymi w 3 innych badanych grupach pacjentów (otrzymujących 500 mg paracetamolu; małą dawkę ibuprofenu wynoszącą 150 mg; dużą dawkę ibuprofenu wynoszącą 300 mg), cierpiących z bólu powodowanego przez chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego. To badanie rozpoznawcze fazy II wykazało skuteczne działanie skojarzenia leków w przypadku bólu powodowanego przez chorobę zwyrodnieniową stawów.

*Badanie AFT-MX-6E* było badaniem fazy III w przypadku innego modelu ostrego bólu (po artroskopii). Badanie to jest badaniem ostrego bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, gdyż artroskopia jest drobnym zabiegiem chirurgicznym powodującym niewielki trwający ból, który - jak omówiono poniżej - szybko przemija. To badanie fazy III zostało zaprojektowane jako kontrolowane placebo, przeprowadzone na prospektywnych grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą, porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa skojarzenia leków o ustalonych dawkach (2 tabletki, z których każda zawierała 500 mg paracetamolu i 150 mg ibuprofenu) z działaniem ich składników podawanych oddzielnie (1000 mg paracetamolu lub 300 mg ibuprofenu) oraz z placebo; przeprowadzono je w grupie 300 pacjentów cierpiących na ból o natężeniu od umiarkowanego do ostrego po przeprowadzeniu zabiegu artroskopowego kolana.

*Badanie AFT-MX6* było kolejnym badaniem fazy III kontrolowanym placebo, prospektywnym, randomizowanym, prowadzonym równoległe metodą podwójnie ślepej próby; obserwację bezpieczeństwa przeprowadzono po upływie 30 dni. Do badania zakwalifikowano mężczyzn i kobiety w wieku 18 i 60 lat poddanych chirurgicznej ekstrakcji co najmniej dwóch zatrzymanych trzecich zębów trzonowych. Głównym kryterium oceny skuteczności było korygowane w czasie łączne zmniejszenie natężenia bólu od wartości początkowej w ciągu 48 godzin. Brakujące wartości pośrednie oszacowano metodą interpolacji liniowej. Zużycie leków stosowanych doraźnie uwzględniono w analizie pierwszorzędnego punktu oceny końcowej przez przeniesienie wyników punktacji natężenia bólu według wizualnej skali analogowej (VAS) przed zastosowaniem doraźnym. Wyniki wykazały, że skojarzenie leków zapewniało znacząco większe złagodzenie bólu niż każdy z jego pojedynczych składników ( $p < 0,001$ ). Średni czas do zauważalnego złagodzenia bólu był dla skojarzenia leków znacznie krótszy niż w przypadku ibuprofenu i placebo ( $p < 0,05$ ) i nieistotny w porównaniu z paracetamolem.

Członkowie CHMP wyrazili pewne obawy dotyczące wykazania przewagi, które ograniczyło się do jednego modelu bólu pooperacyjnego (po ekstrakcji trzecich zębów trzonowych), niewykazania w innym badaniu głównej przewagi skojarzenia leków w przypadku innego modelu bólu (po artroskopii) oraz braku dostępnych dowodów przewagi w leczeniu łagodnego bólu. W przypadku umiarkowanego

bólu korzyści ze stosowania ibuprofenu w stosunkowo niewielkich ilościach także nie zostały wykazane w zdecydowany sposób.

CHMP przyjął do wiadomości obawy wyrażone przez członków, ale uznał, że w sumie skuteczność skojarzenia leków przy krótkotrwałym stosowaniu przez 3 dni została wykazana.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

Paracetamol i ibuprofen to dwa związki o działaniu przeciwbólowym z długą historią zastosowania klinicznego; w przypadku każdego z nich wykazano, że są bezpieczne i dobrze tolerowane w maksymalnej zalecanej dawce dziennej. Wartości mocy dawki stosowane w proponowanym skojarzeniu leków o ustalonych dawkach zawierają się w przedziale zalecanych dawek, zwłaszcza w przypadku dawki ibuprofenu.

Także badania kliniczne skojarzenia leków o ustalonych dawkach nie wskazywały na żadne działania niepożądane inne niż znane w przypadku oddzielnego stosowania paracetamolu lub ibuprofenu. Wnioskodawca zwrócił ponadto uwagę, że w okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR) obejmujących ponad 89 milionów tabletek wprowadzonych do obrotu nie wskazano na żadne dodatkowe lub nieoczekiwane zagrożenia. Raporty te bez wątplenia obejmowałyby zakres grup wiekowych i zastosowań oparty na faktycznych doświadczeniach rynkowych. Z tego względu profil ryzyka do korzyści związany z długotrwałym stosowaniem skojarzenia leków o ustalonych dawkach oraz oddzielnie podawanym paracetamolem lub ibuprofenem powinien być podobny.

Ponadto w badaniu populacji obejmującym 1,2 miliona pacjentów, które miało na celu ocenę i porównanie ryzyka uzyskania konkretnych wyników w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów, którym przepisywano łącznie ibuprofen i paracetamol, z wynikami pacjentów, którym przepisywano tylko ibuprofen lub tylko paracetamol, stwierdzono, że znane ryzyko odnoszące się do badanych wyników w zakresie bezpieczeństwa nie wydaje się ulegać zmianie przy łącznym stosowaniu ibuprofenu i paracetamolu w porównaniu z oddzielnym podawaniem każdego ze składników. Poddane ocenie wyniki w zakresie bezpieczeństwa odnosiły się do objawów z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zawału mięśnia sercowego, udaru, niewydolności nerek (z wyjątkiem przewlekłej), zastoinowej niewydolności serca, zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania, zachowań samobójczych i śmiertelności. Podsumowując, badane wyniki w zakresie bezpieczeństwa w przypadku łącznego stosowania ibuprofenu i paracetamolu, w porównaniu z oddzielnym podawaniem paracetamolu lub ibuprofenu, były zgodne.

Istotne zagrożenia dla bezpieczeństwa związane z długotrwałym stosowaniem paracetamolu i ibuprofenu są dobrze znane; należą do nich hepatotoksyczność, choroba wrzodowa i krwawienie z przewodu pokarmowego, nefrotoksyczność, działanie na serce, układ sercowo-naczyniowy i naczyniowo-mózgowy. Wnioskodawca przekazał całościowy przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących zarówno z przedłożonych badań, jak i ogólnych, zebranych i opracowanych danych badawczych, w tym dotyczących narażenia pacjentów w starszym wieku na skojarzenie leków. Wnioskodawca przedstawił strategię kwerendy w literaturze. Na podstawie dostarczonych przez wnioskodawcę danych klinicznych nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest zgodna z oczekiwaniami i dotyczy najczęściej układu pokarmowego. Co ważniejsze, jest ona zgodna z obserwacjami dotyczącymi stosowania skojarzenia leków, uzyskanymi po wprowadzeniu go do obrotu, zarówno na świecie, jak i w UE. Dla zapewnienia kompletności informacji dotyczących bezpieczeństwa CHMP zażądał, by szczególnie w przypadku określonych grup pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek wszystkie ostrzeżenia odnoszące się do stosowania paracetamolu były zgodne z ostrzeżeniami zamieszczonymi w druku informacyjnym dla produktu jednoskładnikowego.

Podczas dyskusji w CHMP członkowie wyrażali rozbieżne poglądy na podstawie przede wszystkim potencjalnego zwiększenia ryzyka występowania rzadkich, ale poważnych zdarzeń niepożądanych w wyniku błędnego leczenia, niepewności w odniesieniu do niektórych grup pacjentów co do tego, że oczekiwane korzyści nie są uznawane za wystarczające do zaakceptowania tego podwyższonego ryzyka, oraz niedostarczenia dowodów na potwierdzenie potrzeby stosowania przedmiotowego produktu lub stosowania go w leczeniu pierwszego rzutu. CHMP uwzględnił te uwagi.

CHMP uwzględnił te uwagi i uznał, że po wprowadzeniu dodatkowych zmian w druku informacyjnym, dotyczących ograniczenia stosowania produktu maksymalnie do 3 dni, oraz zamieszczeniu dodatkowych danych przeznaczonych dla specjalnych grup pacjentów, w tym osób w starszym wieku, ogólne bezpieczeństwo przedmiotowego skojarzenia leków o ustalonych dawkach jest możliwe do przyjęcia, ze wskazaniem na krótkotrwałe leczenie objawowe bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego.

#### Uzasadnienie stosowania skojarzenia leków o ustalonym stosunku dawek

W uzasadnieniu wnioskodawca przedstawił CHMP potrzebę stosowania skojarzenia leków o ustalonych dawkach w krótkotrwałym leczeniu ostrego bólu.

Po pierwsze, istnieją obszerne, opublikowane i zawarte w regulacjach dowody potwierdzające działanie dwóch substancji czynnych zawartych w skojarzeniu leków o ustalonych dawkach, a także dane historyczne dotyczące ich skuteczności i bezpieczeństwa.

Po drugie, stosunek paracetamolu do ibuprofenu (3,3:1) ma pierwszorzędne znaczenie ze względu na wyraźne dodatkowe działanie wykazywane zarówno w modelu bólu ostrego, jak i przewlekłego, które zanika w przypadku zmniejszenia tego stosunku. Ibuprofen jest najbezpieczniejszym niesterydowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) i w związku z tym stanowi optymalny wybór.

Po trzecie, istnieje zapotrzebowanie medyczne na nowy lek przeciwbólowy stanowiący skojarzenie leków o ustalonych dawkach, który nie zawiera składnika opioidowego przeznaczonego do łagodzenia ostrego bólu. Należy zauważyć, że w UE połączone leki opioidowe stosowane są w znaczących ilościach. Różnego rodzaju raporty wskazują, że dodanie kodeiny do typowych nieopiodowych leków przeciwbólowych przynosi dodatkowe złagodzenie bólu kosztem tolerancji, pogarszając stosunek korzyści do ryzyka. Dodatkowo w przypadku tej kombinacji substancji nie występują żadne zakłócenia ze szlakami metabolicznymi poszczególnych substancji; ponadto działają one za pośrednictwem różnych szlaków farmakologicznych.

I na koniec, z punktu widzenia bezpieczeństwa istnieją dane potwierdzające, które wykluczają wszelkie dodatkowe niepożądane oddziaływania na nadżerki śluzówki żołądka i krwawienie, gdy paracetamol dodaje się do ibuprofenu w stosunku 3,3:1, a skuteczność, jaką zapewnia skojarzenie leków o ustalonych dawkach w porównaniu z każdym z pojedynczych składników faktycznie wykazuje obniżenie tolerancji/bezpieczeństwa.

skojarzenie leków o ustalonych dawkach pozwala uniknąć konieczności przejścia do stosowania opioidów, z wszelkimi konsekwencjami w zakresie bezpieczeństwa i ryzyka związanego z uzależnieniem. Jest to znaczący problem ze względu na narastające obawy odnoszące się do kwestii bezpieczeństwa związanych z opioidami takimi jak kodeina, gdy są one stosowane łącznie z paracetamolem. Pod tym względem proponowane skojarzenie leków zapewnia alternatywny sposób leczenia wobec kombinacji leków opartych na opioidach. Warto zauważyć, że poszukiwane wskazanie dotyczy krótkotrwałego narażenia (3 dni).

CHMP uznał powyższe uzasadnienie wnioskodawcy dotyczące zapotrzebowania na skojarzenie leków o ustalonych dawkach, przeznaczone do krótkotrwałego leczenia ostrego bólu, za możliwe do przyjęcia z kilku powodów.

## Zarządzanie ryzykiem

Przedmiotowy produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w wielu państwach UE w ramach pierwszego i drugiego etapu procedury zdecentralizowanej jako lek dostępny wyłącznie na receptę.

Wszystkie zagrożenia związane z długotrwałym stosowaniem zostały zidentyfikowane w bieżącym planie zarządzania ryzykiem jako obawy w zakresie bezpieczeństwa. Zagrożenia te są dobrze znane i podlegają kontroli w ramach rutynowych praktyk z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zatwierdzonych przez CHMP.

CHMP zalecił krótkotrwałe stosowanie przedmiotowego skojarzenia leków o ustalonych dawkach (maksymalnie przez 3 dni), a wnioskodawca zaakceptował zalecenie. Stosownie do tego w druku informacyjnym zamieszczono instrukcje w punkcie dotyczącym dawkowania oraz ostrzeżenia dotyczące okresu stosowania leku.

Wnioskodawca zwrócił uwagę, że wydłużenie stosowania leku wykraczające poza zalecany okres trzech dni jest możliwe tylko według uznania personelu medycznego i pod jego ścisłym nadzorem; personel medyczny powinien zapewnić uzasadnione i odpowiedzialne stosowanie leku, rozważyć stosunek korzyści do ryzyka oraz zbadać pacjenta w celu oceny wpływu, skutków ubocznych i potrzeby dalszego podawania leku. Ze względu na zalecane stosowanie proponowanego skojarzenia leków o ustalonych dawkach przez maksymalnie 3 dni możliwość wydłużenia okresu stosowania jest znacznie ograniczona. Szczegółowe obserwacje przeprowadzone w państwach spoza UE po wprowadzeniu leku do obrotu wskazują na małe prawdopodobieństwo wydłużenia okresu jego stosowania. W związku z tym w przypadku przedmiotowego produktu leczniczego taka możliwość praktycznie nie ma wpływu na stosunek korzyści do ryzyka.

Dodatkowym działaniem mającym na celu zminimalizowanie ryzyka stosowania leku bez nadzoru personelu medycznego byłoby ograniczenie wielkości opakowania tak, by nie przekroczyć maksymalnej zalecanej dawki dziennej wynoszącej 3000 mg paracetamolu/900 mg ibuprofenu (6 tabletek) przeznaczoną na leczenie trwające maksymalnie trzy dni.

Zgodnie z powyższym ustaleniem przedłożono plan zarządzania ryzykiem.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Paracetamol i ibuprofen to dwa związki o działaniu przeciwbólowym z długą historią zastosowania klinicznego; w przypadku każdego z nich wykazano, że są bezpieczne i dobrze tolerowane w maksymalnej zalecanej dawce dziennej. Wartości mocy dawki stosowane w proponowanym skojarzeniu leków o ustalonych dawkach zawierają się w przedziale zalecanych dawek, zwłaszcza w przypadku dawki ibuprofenu.

W trakcie przeglądu wyższą skuteczność skojarzenia leków o ustalonych dawkach porównano ze skutecznością każdego ze składników stosowanych oddzielnie. Dane otrzymane w badaniu AFT-MX-1 zostały poparte wynikami obszernego badania skuteczności fazy III AFT-MX-6. Wyniki badania AFT-MX-6 są zgodne z wynikami badania AFT-MX-1, dodatkowo potwierdzając rzeczywiste wyniki badania AFT-MX-1. Pomimo niesystematycznego zgłaszania bólu w ramach ocen opartych na wizualnej skali analogowej czas trwania bólu, podczas którego pacjenci oceniali jego natężenie, był zbliżony w poszczególnych grupach, co umożliwiło znormalizowane porównanie.

W odniesieniu do bezpieczeństwa przedmiotowego skojarzenia leków o ustalonych dawkach, po ocenie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i pochodzących z okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), a także szeroko zakrojonej kwerendy opublikowanej literatury ustalono, że w przypadku łącznego stosowania ibuprofenu i paracetamolu oczekuje się znanych wyników w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z wynikami obserwowanymi przy oddzielnym podawaniu wyłącznie pojedynczych składników. Poddane ocenie wyniki w zakresie bezpieczeństwa odnosiły się do objawów

z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zawału mięśnia sercowego, udaru, niewydolności nerek (z wyjątkiem przewlekłej), zastoinowej niewydolności serca, zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania, zachowań samobójczych i śmiertelności. Po porównaniu z pacjentami wcześniej stosującymi lek okazało się, że dla większości wyników w zakresie bezpieczeństwa stosowne wartości uzyskane przez bieżących pacjentów stosujących łącznie paracetamol i ibuprofen zawierały się w przedziale wyznaczonym przez wartości uzyskane przez bieżących pacjentów przyjmujących tylko ibuprofen lub tylko paracetamol. Podsumowując, wydaje się, że znany poziom ryzyka w przypadku badanych wyników w zakresie bezpieczeństwa nie ulega zmianie przy łącznym stosowaniu ibuprofenu i paracetamolu w porównaniu z ich oddzielnym podawaniem.

CHMP ocenił dostępne dane i dodatkowe dane pochodzące z literatury potwierdzające stosowanie przedmiotowego skojarzenia leków w krótkotrwałym leczeniu bólu. W sumie dane wykazały, że stosowanie skojarzenia leków zawierającego paracetamol i ibuprofen w określonych dawkach jest bezpieczne i skuteczne w odniesieniu do zamierzonego wskazania, okresu stosowania i grup pacjentów, w tym osób w starszym wieku. W szczególności skojarzenie leków nie stwarza zagrożenia związanego z nadużywaniem i niewłaściwym stosowaniem opioidów. W przypadku braku skojarzenia leków o ustalonych dawkach zamiast niego, jako lek stosowany doraźnie w przypadku bólu, podaje się opioidy. Zastosowanie skojarzenia leków o ustalonych dawkach zapewnia zarówno pacjentom, jak i lekarzom wydłużenie czasu, po upływie którego podawany będzie produkt zawierający opioidy.

CHMP zalecił także krótkotrwałe stosowanie przedmiotowego skojarzenia leków o ustalonych dawkach (maksymalnie przez 3 dni). W druku informacyjnym zamieszczono instrukcje w punkcie dotyczącym dawkowania oraz ostrzeżenia dotyczące okresu stosowania leku.

### **Ogólny stosunek korzyści do ryzyka**

Po rozważeniu wszystkich danych przedłożonych przez wnioskodawcę CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka został wykazany w wystarczającym stopniu. Zdaniem CHMP dla skojarzenia leków o ustalonych dawkach w postaci tabletek powlekanych zawierających paracetamol i ibuprofen w dawkach odpowiednio 500 mg i 150 mg i nazw produktów związanych, stosunek korzyści do ryzyka uznaje się za korzystny, jeżeli lek jest stosowany zgodnie z warunkami podanymi w druku informacyjnym.

### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Zważywszy, że:

- Komitet uznał powiadomienie o przekazaniu sprawy, zapoczątkowanym przez Zjednoczone Królestwo na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE na podstawie uznania przez Francję, Niemcy, Hiszpanię i Niderlandy, że udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowiłoby potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.
- Komitet przeprowadził analizę wszystkich danych przedłożonych przez wnioskodawcę w celu potwierdzenia skuteczności tabletek powlekanych zawierających paracetamol i ibuprofen w dawkach odpowiednio 500 mg i 150 mg, i połączeń leków o ustalonych dawkach i powiązanych nazwach, w krótkotrwałym leczeniu objawowym bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego.
- Komitet uznał, że dostępne dane potwierdzają skuteczność tabletek powlekanych zawierających paracetamol i ibuprofen w dawkach odpowiednio 500 mg i 150 mg, i połączeń leków o ustalonych dawkach i powiązanych nazwach, w krótkotrwałym leczeniu objawowym bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego.

- Komitet uznał także, że odpowiednie informacje mające na celu zminimalizowanie wszelkich zagrożeń związanych ze stosowaniem leku przez czas dłuższy niż zalecany okres stosowania wynoszący maksymalnie 3 dni zostały zamieszczone w proponowanym druku informacyjnym i w zaktualizowanym planie zarządzania ryzykiem. Dodatkowo informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do szczególnych grup pacjentów, w tym osób w starszym wieku, pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek, zostały zaakcentowane w celu odzwierciedlenia ostrzeżeń dotyczących oddzielnego stosowania poszczególnych składników leku.
- Komitet większością głosów stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka przedmiotowego produktu leczniczego w krótkotrwałym leczeniu objawowym bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego jest korzystny.

Po rozważeniu wyżej wymienionych argumentów CHMP większością głosów zalecił udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem wprowadzenia zmian w charakterystyce produktu leczniczego, oznakowaniu i ulotce dla pacjenta zgodnie z ostateczną wersją uzgodnioną w ramach procedury grupy koordynacyjnej wymienionej w Aneksie III w odniesieniu do tabletek powlekanych zawierających paracetamol i ibuprofen w dawce odpowiednio 500 mg i 150 mg, i połączeń leków o ustalonych dawkach i powiązanych nazwach. (Patrz Aneks I).