

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Spoločnosť Vale Pharmaceuticals 27. marca 2015 predložila Spojenému kráľovstvu žiadosť v rámci decentralizovaného postupu (DCP) pre lieky Paracetamol 500 mg a Ibuprofen 150 mg s fixnou kombináciou dávok.

Referenčným členským štátom je Spojené kráľovstvo a dotknuté členské štáty sú Rakúsko (AT), Nemecko (DE), Chorvátsko (HR), Írsko (IE), Luxembursko (LU), Francúzsko (FR), Belgicko (BE), Holandsko (NL), Portugalsko (PT) a Španielsko (ES).

Decentralizované postupy UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC a UK/H/6176/001/DC sa začali 23. júla 2015. Závažné otázky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti, ktoré vznieslo niekoľko dotknutých členských štátov, ostali nevyriešené a považovali sa za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie; preto bol postup predložený Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) podľa článku 29 ods. 1 smernice 2001/83/EC. Keďže sa pri postupe CMDh nepodarilo dosiahnuť zhodu, postup bol predložený výboru CHMP.

Referenčný členský štát, Spojené kráľovstvo, preto 21. októbra 2016 predložil podnet podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES, keďže tieto otázky sa považovali za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie.

Základom predloženia podnetu výboru CHMP boli tieto hlavné otázky: odôvodnenie fixnej kombinácie dávok sa nepovažovalo za opodstatnené, nepreukázal sa ďalší prínos tejto novej fixnej kombinácie dávok v porovnaní s jednotlivými zložkami kombinácie a nepreukázal sa prijateľný bezpečnostný profil tejto novej fixnej kombinácie dávok.

## Klinická účinnosť

Na podporu žiadosti o povolenie na uvedenie na trh žiadateľ predložil nasledujúce hlavné štúdie.

*Štúdia AFT-MX-1* bola pivotná prospektívna dvojito zaslepená štúdia fázy III s paralelnými skupinami, v ktorej sa porovnával analgetický účinok kombinácie paracetamolu a ibuprofénu, paracetamolu v monoterapii alebo ibuprofénu v monoterapii u pacientov s bolesťou po operácii. Cieľom štúdie bolo porovnať analgetické účinky a bezpečnosť kombinácie paracetamolu a ibuprofénu s paracetamolom v monoterapii alebo s ibuprofénom v monoterapii u dospelých s bolesťou po operácii. Na základe výsledkov sa preukázalo, že kombinácia paracetamolu a ibuprofénu má väčšiu analgetickú účinnosť než rovnaká dávka ibuprofénu podávaného v monoterapii. Na základe hlavného cieľa sa preukázalo, že kombinácia je štatisticky účinnejšia než účinné látky podávané individuálne. Na základe sekundárnych analýz sa nepreukázal žiadny rozdiel ani vyššia účinnosť kombinácie.

*Štúdia AFT-MX-3* bola dvojito zaslepená randomizovaná štúdia s paralelnými skupinami kontrolovaná placebom, v ktorej sa skúmala odpoveď v závislosti od dávky a porovnávali sa účinky rôznych dávok kombinácie paracetamolu a ibuprofénu s placebom u účastníkov s bolesťou spôsobenou odstránením 2 – 4 tretích stoličiek. Cieľom štúdie bolo porovnať sumu rozdielov intenzity bolesti (SPID) upravenú s ohľadom na čas oproti začiatku na základe skóre intenzity bolesti na vizuálnej analógovej stupnici (VAS) do 24 hodín po prvej dávke skúšaného lieku v štyroch liečebných skupinách s cieľom stanoviť formu vzťahu dávka-odpoveď. Na základe výsledkov sa preukázalo, že priemerné skóre SPID upravené s ohľadom na čas v skupine liečenej placebom (priemer = 6,63, SD = 19,79) je významne nižšie než skóre kombinácie v skupine liečenej ¼ dávky (priemer = 19,25, SD = 19,99), kombinácie v skupine liečenej ½ dávky [priemer = 20,44, štandardná odchýlka (SD = 20,78)] alebo kombinácie v skupine s úplnou dávkou (priemer = 20,12, SD = 18,01). V štúdiu sa preukázala štatisticky vyššia účinnosť

všetkých účinných látok v porovnaní s placebom. Zdá sa, že účinnosť všetkých účinných látok je číselne podobná; neuskutočnilo sa však formálne porovnanie účinných látok.

*Štúdia AFT-MX-4* bola dvojito zaslepená randomizovaná výskumná štúdia fázy II s paralelnými skupinami, v ktorej sa porovnávali účinky lieku Paracetamol a lieku Ibuprofen v kombinácii s liekom Paracetamol, nízka a vysoká dávka lieku Ibuprofen u pacientov s bolesťou spôsobenou osteoartritídou kolena, s 12-mesačným predĺžením v podobe otvoreného skúšania. Cieľom štúdie bolo porovnať analgetickú účinnosť a klinickú bezpečnosť kombinácie (paracetamol 500 mg a ibuprofén 150 mg) s ďalšími tromi liečebnými skupinami (paracetamol 500 mg; nízka dávka ibuprofenu 150 mg; vysoká dávka ibuprofenu 300 mg) u pacientov s bolestivou osteoartritídou kolena. V tejto výskumnej štúdii fázy II sa preukázalo, že pri bolesti spôsobenej osteoartritídou je táto kombinácia účinná.

*Štúdia AFT-MX-6E* predstavovala skúšanie fázy III na inom modeli akútnej bolesti (artroskopia). V tejto štúdii sa skúmala akútna mierna až stredne závažná bolesť, keďže artroskopia je menej invazívny chirurgický postup, ktorý vedie k miernej pretrvávajúcej bolesti a bolesť sa rýchlo stráca, ako sa uvádza ďalej. Táto štúdia fázy III bola navrhnutá ako prospektívna dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom s paralelnými skupinami, v ktorej sa porovnávala klinická účinnosť a bezpečnosť kombinácie s pevnou dávkou (2 tablety, pričom každá tableta obsahovala 500 mg paracetamolu a 150 mg ibuprofenu) s jednotlivými zložkami kombinácie (buď 1 000 mg paracetamolu alebo 300 mg ibuprofenu) a s placebom u 300 pacientov trpiacich stredne závažnou až závažnou bolesťou spôsobenou artroskopickou operáciou kolena.

*Štúdia AFT –MX6* predstavovala ďalšie prospektívne randomizované dvojito zaslepené skúšanie fázy III s paralelnými skupinami kontrolované placebom s kontrolou bezpečnosti v 30. deň. Na účasť na tejto štúdii boli vhodní muži a ženy vo veku 18 – 60 rokov podstupujúci chirurgické odstránenie aspoň dvoch poškodených tretích stoličiek. Primárnym parametrom účinnosti bola suma rozdielov intenzity bolesti upravená s ohľadom na čas oproti začiatku za obdobie 48 hodín. Na odhadnutie intermitentných chýbajúcich hodnôt sa použila lineárna interpolácia. Spotreba záchranných liekov sa hodnotila v analýze primárneho parametra, pričom sa skóre bolesti na stupnici VAS pred záchrannou liečbou posunulo dopredu. Na základe výsledkov sa preukázalo, že kombinácia poskytla významne väčšie zmiernenie bolesti než jedna zo zložiek kombinácie ( $p < 0,001$ ). Priemerný čas do vnímateľného zmiernenia bolesti bol významne kratší v prípade kombinácie než v prípade ibuprofenu a placeba ( $p < 0,05$ ) a nebol významný v prípade porovnania s paracetamolom.

Pokiaľ ide o preukázanú vyššiu účinnosť obmedzenú na jeden model pooperačnej bolesti (extrakcia stoličky), členovia výboru CHMP vyslovili určité výhrady, že v ďalšej pivotnej štúdii sa nepreukázala takáto vyššia účinnosť na inom modeli bolesti (artroskopia) a že k dispozícii nie sú žiadne dôkazy o vyššej účinnosti pri liečbe miernej bolesti. Ani v prípade stredne závažnej bolesti sa presvedčivo nepreukázali prínosy relatívne malého množstva ibuprofenu.

Výbor CHMP vzal na vedomie výhrady týchto členov, súhlasil však s tým, že celkovo sa preukázala účinnosť kombinácie pri krátkodobom používaní trvajúcim tri dni.

#### Klinická bezpečnosť

Paracetamol a ibuprofén sú dve analgetické zlúčeniny s dlhodobým klinickým používaním, pričom sa preukázalo, že obidve sú bezpečné a dobre tolerované v maximálnych odporúčaných denných dávkach. Sily dávky použité v navrhnutej fixnej kombinácii dávok sú v odporúčanom rozsahu dávok, konkrétne pokiaľ ide o dávku ibuprofenu.

V klinických skúšaniach tejto fixnej kombinácie dávok sa okrem toho nepreukázali žiadne ďalšie nežiaduce účinky okrem tých, ktoré sú známe v prípade paracetamolu podávaného v monoterapii alebo ibuprofenu podávaného v monoterapii. Žiadateľ vzal tiež na vedomie, že zo správ PSUR zahŕňajúcich vyše 89 miliónov použitých tabliet nevyplývajú žiadne ďalšie alebo neočakávané riziká. Správy PSUR

nepochybne zahŕňajú rôzne vekové skupiny a použitia na základe reálnych skúseností z trhu. Riziko vyplývajúce z predĺženého používania fixnej kombinácie dávok a paracetamolu alebo ibuprofenu v monoterapii má preto mať podobný profil prínosu a rizika.

Okrem toho, pokiaľ ide o populáciu v štúdiu zahŕňajúcej 1,2 milióna pacientov, ktorej cieľom bolo vyhodnotiť a porovnať riziko konkrétnych výsledkov bezpečnosti u pacientov, ktorým bol predpísaný ibuprofén a paracetamol, súbežne s výsledkami u pacientov, ktorým bol predpísaný ibuprofén alebo paracetamol v monoterapii, dospelo sa k záveru, že známe riziko skúmaných výsledkov bezpečnosti sa zrejme nezmení súbežným použitím ibuprofenu a paracetamolu v porovnaní s jednotlivými zložkami použitými v monoterapii. Vyhodnotené výsledky bezpečnosti zahŕňali udalosti v hornej časti gastrointestinálneho traktu, infarkt myokardu, mŕtvicu, zlyhanie obličiek (okrem chronického zlyhávania), kongestívne zlyhanie srdca, úmyselné alebo náhodné predávkovanie, samovražedné správanie a mortalitu. Teda skúmané výsledky bezpečnosti pri súbežnom použití ibuprofenu a paracetamolu boli konzistentné v porovnaní s paracetamolom alebo ibuprofénom podávanými v monoterapii.

Významné bezpečnostné riziko súvisiace s predĺženým používaním paracetamolu a ibuprofenu je dobre známe a zahŕňa hepatotoxicitu, peptický vred a gastrointestinálne krvácanie, nefrotoxicitu, srdcové, kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky. Žiadateľ predložil komplexný prehľad údajov o bezpečnosti z predložených štúdií aj z celkových spoločných údajov zo štúdií vrátane vystavenia kombinácii v prípade starších pacientov. Žiadateľ predložil stratégiu vyhľadávania v literatúre. Na základe klinických údajov, ktoré predložil žiadateľ, sa neidentifikovali žiadne nové otázky týkajúce sa bezpečnosti. Výskyt nežiaducich udalostí je taký, aký sa očakáva a najčastejšie zahŕňa gastrointestinálny trakt. A čo je ešte dôležitejšie, je to v súlade so skúsenosťami s používaním kombinácie po uvedení na trh na celom svete aj v krajinách EÚ. Výbor CHMP požiadal, aby boli všetky upozornenia špecifické pre osobitné skupiny pacientov, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek, týkajúce sa používania paracetamolu v súlade s upozoreniami existujúcimi v informáciách o lieku pre jednotlivé zložky kombinácie, a to pre úplnosť informácií o bezpečnosti.

Počas diskusie v rámci výboru CHMP vyjadrili členovia rozdielne názory založené najmä na možnosti zvýšeného rizika zriedkavých, ale závažných nežiaducich udalostí spôsobených nadmernou liečbou, na nejasnostiach v niektorých liečených populáciách na tom, že očakávané prínosy sa nepovažujú za dostatočné na akceptovanie tohto zvýšeného rizika a že neboli predložené žiadne dôkazy na podporu potreby tohto lieku alebo jeho použitia v prvej línii. Výbor CHMP vzal tieto pripomienky na vedomie.

Výbor CHMP vzal tieto pripomienky na vedomie a usúdil, že pri uvedení ďalších zmien v informáciách o lieku, ktorými sa má používanie obmedziť maximálne na tri dni, a ďalších údajov predložených pre osobitné skupiny pacientov vrátane starších pacientov, je celková bezpečnosť tejto fixnej kombinácie dávok prijateľná v indikácii na krátkodobú symptomatickú liečbu miernej až stredne závažnej bolesti.

#### Odôvodnenie použitia pomeru fixnej kombinácie dávok

Výboru CHMP bolo predložené odôvodnenie, v ktorom žiadateľ prezentoval potrebu fixnej kombinácie dávok pri krátkodobej liečbe akútnej bolesti.

Po prvé, dve účinné látky v tejto fixnej kombinácii dávok sú podporené rozsiahlymi uverejnenými a regulačnými dôkazmi a dlhodobou účinnosťou a bezpečnosťou.

Po druhé, pomer paracetamolu k ibuprofenu (3,3:1) je mimoriadne dôležitý, pretože v modeli akútnej bolesti aj v modeli chronickej bolesti má odlišný prídavný účinok, ktorý sa stratí, ak sa tento pomer zníži. Ibuprofén je najbezpečnejší z liekov skupiny NSAID, a preto je optimálnou voľbou.

Po tretie, na zmiernenie akútnej bolesti je potrebné nové kombinované analgetikum s pevne stanovenou dávkou, ktoré neobsahuje opioidnú zložku. Treba poznamenať, že v EÚ sa bežne používajú

kombinácie obsahujúce opiáty. Z viacerých správ vyplýva, že prídanie kodeínu k bežným neopioidným analgetikám poskytuje ďalšie zmiernenie bolesti na úkor znášanlivosti, čo narúša pomer prínosu a rizika. Okrem toho v prípade tejto kombinácie látok nedochádza k narušeniu individuálnych metabolických dráh týchto látok a tiež pôsobia cez odlišné farmakologické dráhy.

A pokiaľ ide o bezpečnosť, k dispozícii sú podporné údaje na vylúčenie akýchkoľvek prídavných nežiaducich účinkov na erózie a krvácanie žalúdka, keď sa paracetamol pridá k ibuprofénu v pomere 3,3:1, a pri účinnosti, ktorú poskytuje fixná kombinácia dávok v porovnaní s jednotlivými zložkami, sa prejavuje znížená znášanlivosť/bezpečnosť.

Fixná kombinácia dávok predchádza potrebe použitia opiátov so všetkými ich dôsledkami, pokiaľ ide o riziko bezpečnosti a závislosti. To je významné, keďže sa objavuje stále viac výhrad v súvislosti s otázkami bezpečnosti spojenými s opiátmi, ako je kodeín, keď sa používa spolu s paracetamolom. Navrhnutá kombinácia preto ponúka alternatívnu terapeutickú možnosť k takýmto kombináciám na báze opiátov. Treba poznamenať, že požadovanou indikáciou je krátkodobá (3-dňová) expozícia.

Výbor CHMP akceptoval toto odôvodnenie, v ktorom žiadateľ predložil potrebu fixnej kombinácie dávok pri krátkodobej liečbe akútnej bolesti, ako prijateľné z niekoľkých dôvodov.

#### Riadenie rizík

Tento liek bol povolený už v mnohých krajinách EÚ počas prvej a druhej fázy decentralizovaného postupu ako liek, ktorého výdaj je viazaný na lekárske predpis.

Všetky riziká súvisiace s predĺženým používaním boli v súčasnom pláne riadenia rizík identifikované ako výhrady týkajúce sa bezpečnosti. Tieto riziká sú dobre známe a kontrolujú sa bežnými farmakovigilančnými postupmi, ktoré schválil výbor CHMP.

Výbor CHMP odporučil krátkodobé používanie (maximálne počas 3 dní) tejto fixnej kombinácie dávok a žiadateľ to akceptoval. V informáciách o lieku sa preto uviedli pokyny v časti o dávkovaní a upozornenia týkajúce sa dĺžky používania.

Žiadateľ poznamenal, že o predĺženom používaní prekračujúcom odporúčané obdobie troch dní môže rozhodnúť len zdravotnícky pracovník, ktorý má zabezpečiť starostlivý dohľad, ako aj racionálne a zodpovedné použitie lieku, pričom posúdi prínosy v porovnaní s rizikami a vyšetří pacienta na vyhodnotenie účinku, vedľajších účinkov a potreby pokračovať v liečbe. Keďže navrhnutá fixná kombinácia dávok sa odporúča používať maximálne tri dni, možnosť predĺženého používania je väčšinou znížená. Z rozsiahlych skúseností po uvedení na trh v krajinách mimo EÚ vyplýva, že možnosť predĺženého používania pravdepodobne nie je realizovateľná. Takáto možnosť preto prakticky nemá žiadny vplyv na stav prínosu a rizika lieku.

V novej situácii podávania lieku bez dohľadu zdravotníckeho pracovníka by ďalším opatrením na minimalizáciu rizika bolo obmedzenie veľkosti balenia s cieľom neprekračovať maximálnu dennú odporúčanú dávku 3 000 mg paracetamolu/900 mg ibuprofénu (6 tabliet) maximálne počas troch dní.

V súlade s uvedenými skutočnosťami bol predložený plán riadenia rizík.

#### **Posúdenie prínosu a rizika**

Paracetamol a ibuprofén sú dve analgetické zlúčeniny s dlhodobým klinickým používaním, pričom sa preukázalo, že obidve sú bezpečné a dobre tolerované v maximálnych odporúčaných denných dávkach. Sily dávky použité v navrhnutej fixnej kombinácii dávok sú v odporúčanom rozsahu dávok, konkrétne pokiaľ ide o dávku ibuprofénu.

Počas procesu preskúmania sa porovnávala vyššia účinnosť fixnej kombinácie dávok s každou zo zložiek kombinácie. Údaje získané v štúdiu AFT-MX-1 sú podporené rozsiahlou štúdiou účinnosti AFT-

MX-6 fázy III. Výsledky štúdie AFT-MX-6 sú konzistentné s výsledkami štúdie AFT-MX-1, ktorá v skutočnosti ďalej podporuje platnosť výsledkov štúdie AFT-MX-1. Napriek nesystematickému hláseniu bolesti na stupnici VAS bolo trvanie bolesti, počas ktorého pacienti hodnotili svoju bolesť, podobné medzi skupinami, čo umožňuje štandardizované porovnanie.

Pokiaľ ide o bezpečnosť tejto fixnej kombinácie dávok, na základe posúdenia údajov v klinických skúšaní, ako aj správ PSUR a rozsiahleho vyhľadávania v uverejnenej literatúre sa dospelo k záveru, že pri súbežnom používaní ibuprofenu a paracetamolu sa očakávajú známe výsledky bezpečnosti v porovnaní s jednotlivými zložkami kombinácie podávanými v monoterapii. Vyhodnotené výsledky bezpečnosti zahŕňali udalosti v hornej časti gastrointestinálneho traktu, infarkt myokardu, mŕtvicu, zlyhanie obličiek (okrem chronického zlyhávania), kongestívne zlyhanie srdca, úmyselné alebo náhodné predávkovanie, samovražedné správanie a mortalitu. Pokiaľ ide o väčšinu výsledkov bezpečnosti, súčasní používatelia paracetamolu a ibuprofenu súbežne dosiahli v porovnaní s predchádzajúcimi používateľmi výsledky, ktoré sú v rozsahu výsledkov súčasných používateľov ibuprofenu v monoterapii a paracetamolu v monoterapii. Preto sa nezdá, že známe riziko na základe skúmaných výsledkov bezpečnosti sa zmení súbežným používaním ibuprofenu a paracetamolu v porovnaní s paracetamolom alebo ibuprofénom podávanými v monoterapii.

Výbor CHMP vyhodnotil dostupné údaje a ďalšie podporné údaje z literatúry na podporu používania tejto kombinácie pri krátkodobej liečbe bolesti. Na základe údajov sa celkovo preukázalo, že používanie kombinácie paracetamolu a ibuprofenu v daných dávkach je bezpečné a účinné v určenej indikácii, v určenom trvaní používania a populácii vrátane starších pacientov. Kombinácia nie je spojená s rizikom zneužitia a nesprávneho použitia opiátov. Bez tejto fixnej kombinácie dávok vedie záchranná liečba bolesti k používaniu opiátov. Použitie fixnej kombinácie dávok poskytne pacientom aj lekárom čas pred použitím lieku obsahujúceho opiát.

Výbor CHMP tiež odporučil krátkodobé používanie (maximálne počas troch dní) tejto fixnej kombinácie dávok. V informáciách o lieku sa preto uviedli pokyny v časti o dávkovaní a upozornenia týkajúce sa trvania používania.

### **Celkový pomer prínosu a rizika**

Výbor CHMP vzal na vedomie všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ, pričom usúdil, že sa dostatočne preukázal pomer prínosu a rizika. Výbor CHMP dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika lieku Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmom obalené tablety a súvisiace názvy, fixná kombinácia dávok sa považuje za priaznivý, keď sa liek používa v súlade s podmienkami uvedenými v informáciách o lieku.

### ***Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP***

Kedže

- výbor vzal na vedomie oznámenie o predložení podnetu, ktoré iniciovalo Spojené kráľovstvo podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES na základe toho, že Francúzsko, Nemecko, Španielsko a Holandsko usúdili, že vydanie povolenia na uvedenie na trh by predstavovalo potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ na podporu účinnosti lieku Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmom obalené tablety a súvisiace názvy, kombinácia s pevnou dávkou, pri krátkodobej symptomatickej liečbe miernej až strednej závažnej bolesti,

- výbor dospel k názoru, že dostupné údaje podporujú účinnosť lieku Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmom obalené tablety a súvisiace názvy, fixná kombinácia dávok, pri krátkodobej symptomatickej liečbe miernej až strednej závažnej bolesti,
- výbor dospel tiež k názoru, že v navrhnutých informáciách o lieku a v aktualizovanom pláne riadenia rizík boli v tomto smere predložené dostatočné informácie s cieľom minimalizovať akékoľvek riziko vyplývajúce z dlhšieho používania ako je odporúčané používanie v trvaní maximálne troch dní. Okrem toho sa zdôraznili informácie o bezpečnosti týkajúce sa osobitných skupín pacientov vrátane starších pacientov, pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek tak, aby odzrkadľovali upozornenia týkajúce sa použitia jednotlivých zložiek kombinácie,
- výbor dospel väčšinovým rozhodnutím k záveru, že pomer prínosu a rizika tohto lieku pri krátkodobej symptomatickej liečbe miernej až stredne závažnej bolesti je priaznivý.

Výbor CHMP vzal na vedomie uvedené skutočnosti a väčšinovým rozhodnutím odporučil vydať povolenie na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sa zmenili podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III pre liek Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmom obalené tablety a súvisiace názvy, fixná kombinácia dávok (pozri prílohu I).