

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Družba Vale Pharmaceuticals je 27. marca 2015 Združenemu kraljestvu predložila vlogo po decentraliziranem postopku za zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov paracetamola 500 mg in ibuprofena 150 mg.

Referenčna država članica je Združeno kraljestvo, zadevne države članice pa Avstrija (AT), Nemčija (DE), Hrvaška (HR), Irska (IE), Luksemburg (LU), Francija (FR), Belgija (BE), Nizozemska (NL), Portugalska (PT) in Španija (ES).

Decentralizirani postopki UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC in UK/H/6176/001/DC so se začeli 23. julija 2015. Pomembnejši pomisleki o učinkovitosti in varnosti več zadevnih držav članic so ostali nerešeni in so bili ocenjeni kot morebitno resno tveganje za javno zdravje, zato je bil postopek napoten na Skupino za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) v skladu s členom 29(1) Direktive 2001/83/ES. Ker v postopku skupine CMDh ni bilo mogoče doseči dogovora, so postopek napotili na odbor CHMP.

Zato je referenčna država članica Združeno kraljestvo 21. oktobra 2016 sprožila napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES, saj so bili ti pomisleki ocenjeni kot morebitno resno tveganje za javno zdravje.

Glavni pomisleki so bili osnova za napotitev na odbor CHMP, in sicer, da fiksna kombinacija odmerkov ni upravičena, da ni bila dokazana dodatna korist nove fiksne kombinacije odmerkov v primerjavi s posameznimi komponentami in da ni bil dokazan sprejemljiv varnostni profil nove fiksne kombinacije odmerkov.

### Klinična učinkovitost

Predlagatelj je v podporo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predložil naslednje glavne študije.

*Študija AFT-MX-1* je bila ključna, prospektivna, dvojno slepa študija III. faze z vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali analgetični učinek kombinacije paracetamola in ibuprofena, samega paracetamola ali samega ibuprofena pri bolnikih s pooperativno bolečino. Njen cilj je bil primerjati analgetični učinek in varnost kombinacije paracetamola in ibuprofena s samim paracetamolom ali samim ibuprofenom pri odraslih s pooperativno bolečino. Rezultati so pokazali, da ima kombinacija paracetamola in ibuprofena večjo analgetično učinkovitost kot enak odmerek samega ibuprofena. Primarni cilj je pokazal, da je bila kombinacija statistično boljša od posamičnih učinkovin. Sekundarne analize so pokazale bodisi odsotnost razlik bodisi prednost kombinacije.

*Študija AFT-MX-3* je bila študija odzivnosti na odmerke in dvojno slepa, s placebom nadzorovana, randomizirana študija z vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali učinke različnih odmerkov kombinacije paracetamola in ibuprofena ter placeba pri udeležencih z bolečino zaradi izdrtja 2–4 tretjih kočnikov. Njen cilj je bil primerjati časovno prilagojene vsote razlik v intenzivnosti bolečine (Summed Pain Intensity Differences, SPID) po vizualni analogni lestvici bolečine od izhodišča do 24 ur po prvem odmerku študijskega zdravila med štirimi skupinami zdravljenja, da bi ugotovili obliko odnosa med odmerkom in odzivom. Rezultati so pokazali, da je povprečje časovno prilagojenih SPID v skupini s placebom (povprečje = 6,63, SD = 19,79) značilno nižje kot pri skupini, ki je prejela kombinacijo z ¼ odmerka (povprečje = 19,25, SD = 19,99), kombinacijo z ½ odmerka (povprečje = 20,44, standardni odklon (SD) = 20,78) ali kombinacijo s polnim odmerkom (povprečje = 20,12, SD = 18,01). V študiji se je izkazalo, da so bile vse zdravilne učinkovine statistično boljše od placeba. Številčno so si bile podobne, vendar formalne primerjave med zdravilnimi učinkovinami niso izvedli.

*Študija AFT-MX-4* je bila raziskovalna študija II. faze, ki je vključevala randomizirano, dvojno slepo študijo z vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali učinke kombinacije paracetamola in ibuprofena z učinki paracetamola ter majhnimi in velikimi odmerki ibuprofena pri bolnikih z bolečino zaradi osteoartritisa kolena, in 12-mesečno odprto podaljšanje. Njen cilj je bil primerjati analgetično učinkovitost in klinično varnost kombinacije (paracetamol 500 mg in ibuprofen 150 mg) z drugimi tremi skupinami zdravljenja (paracetamol 500 mg, majhen odmerek ibuprofena 150 mg, velik odmerek ibuprofena 300 mg) pri bolnikih z bolečim osteoartritisom kolena. Ta raziskovalna študija II. faze je pokazala, da je kombinacija pri bolečini zaradi osteoartritisa učinkovita.

*Študija AFT-MX-6E* je bilo preskušanje II. faze pri drugem modelu akutne bolečine (artroskopiji). Ta študija je študija akutne bolečine pri blagi do zmerni bolečini, saj je artroskopija manjši kirurški poseg, ki ima za posledico le manjše stalne bolečine, ki, kot je navedeno v nadaljevanju, hitro minejo. Ta študija III. faze je bila zasnovana kot prospektivna, dvojno slepa študija z vzporednimi skupinami in placebom, v kateri so primerjali klinično učinkovitost in varnost fiksne kombinacije odmerkov (2 tableti, vsaka je vsebovala 500 mg paracetamola in 150 mg ibuprofena) v primerjavi s posamičnima komponentama (1 000 mg paracetamola ali 300 mg ibuprofena) in v primerjavi s placebom pri 300 bolnikih, ki so imeli zmerno do hudo bolečino po artroskopskem posegu na kolenu.

*Študija AFT –MX6* je bila še eno s placebom nadzorovano, prospektivno, randomizirano, dvojno slepo preskušanje III. faze z vzporedno zasnovano, v katerem so varnost spremljali do 30. dneva. Za to študijo so bili primerni udeleženci in udeleženske, stari od 18 do 60 let, ki so jim kirurško odstranili vsaj dva impaktirana tretja kočnika. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila časovno prilagojena vsota razlik v intenzivnosti bolečine 48 ur od izhodišča. Za oceno vmesnih manjkajočih vrednosti so uporabili linearno interpolacijo. Pri analizi primarnega opazovanega dogodka so upoštevali uporabo reševalnega zdravila, tako da so v nadaljevanju upoštevali jakost bolečine po vizualni analogni lestvici pred uporabo reševalnega zdravila. Rezultati so pokazali, da je kombinacija bistveno bolj olajšala bolečino kot ena ali druga posamična komponenta ( $p < 0,001$ ). Mediana časa do zaznavnega olajšanja bolečine je bila značilno krajša pri kombinaciji kot pri ibuprofenu in placebo ( $p < 0,05$ ) in neznačilna pri primerjavi s paracetamolom.

Članice odbora CHMP so izrazile nekaj pomislekov o dokazani superiornosti, ki je omejena le na en model pooperativne bolečine (ekstrakcija kočnikov), o dejstvu, da druga ključna študija ni dokazala superiornosti kombinacije na drugem bolečinskem modelu (artroskopija), in o odsotnosti razpoložljivih dokazov o superiornosti pri zdravljenju blage bolečine. Pri zmerni bolečini koristi sorazmerno majhne količine ibuprofena tudi niso bile robustno dokazane.

Odbor CHMP je upošteval pomisleke teh članic, vendar se je strinjal, da je bila skupna učinkovitost kombinacije za kratkotrajno, 3-dnevno uporabo dokazana.

#### Klinična varnost

Paracetamol in ibuprofen sta analgetični spojini z dolgoletno klinično uporabo. Za obe so dokazali, da sta varni in ju bolniki pri največjih priporočenih dnevni odmerkih dobro prenašajo. Jakosti, uporabljeni v predlagani fiksni kombinaciji odmerkov, sta znotraj priporočenega razpona odmerkov, zlasti glede odmerka ibuprofena.

Klinična preskušanja s fiksno kombinacijo odmerkov niso pokazala drugih neželenih učinkov kot tistih, ki so že znani za sam paracetamol ali sam ibuprofen. Predlagatelj je tudi poudaril, da poročila PSUR, ki zajemajo več kot 89 milijonov tablet v tržni uporabi, niso pokazala dodatnih ali nepričakovanih tveganj. Poročila PSUR bi nedvomno zajela cel razpon starosti in uporab na podlagi dejanske tržne izkušnje. Zato bi moralo biti razmerje med koristmi in tveganji fiksne kombinacije odmerkov in samega paracetamola ali ibuprofena podobno.

V študiji s populacijo, ki je vključevala 1,2 milijona bolnikov, katere cilj je bil ovrednotiti in primerjati tveganje za določene varnostne izide pri bolnikih, ki jim je bil sočasno predpisan ibuprofen in paracetamol, in pri bolnikih, ki jim je bil predpisan samo ibuprofen ali paracetamol, so zaključili, da ne kaže, da bi sočasna uporaba ibuprofena in paracetamola spremenila znano tveganje za preučene varnostne izide v primerjavi s posamičnima komponentama. Ovrednoteni varnostni izidi so bili dogodki v zgornjem delu prebavil, miokardni infarkt, možganska kap, ledvična odpoved (razen kronične), kongestivno srčno popuščanje, namerno ali nenamerno preveliko odmerjanje, samomorilno vedenje in umrljivost. Preučeni varnostni izidi pri sočasni uporabi ibuprofena in paracetamola v primerjavi s samostojno uporabo paracetamola ali ibuprofena so bili torej skladni.

Pomembna varnostna tveganja, povezana z dolgotrajno uporabo paracetamola in ibuprofena, so dobro znana in vključujejo hepatotoksičnost, peptične ulkuse in krvavitev iz prebavil, nefrotoksičnost ter srčne, kardiovaskularne in cerebrovaskularne učinke. Predlagatelj je predložil celovit pregled podatkov o varnosti iz predloženih študij in skupnih združenih podatkov iz študij, vključno z izpostavljenostjo kombinaciji pri starejših bolnikih. Predlagatelj je predstavil strategijo iskanja po literaturi. Na podlagi kliničnih podatkov, ki jih je predložil predlagatelj, ni bilo ugotovljenih novih varnostnih pomislekov. Pojavnost neželenih učinkov je pričakovana, najpogosteje pa vključujejo prebavila. Še pomembneje je, da je navedeno skladno z izkušnjami o uporabi kombinacije iz obdobja trženja po svetu in v državah EU. Odbor CHMP je zaradi zagotavljanja celovitosti informacij o varnosti zahteval, da morajo biti opozorila za posebne populacije bolnikov z jetrno ali ledvično okvaro glede uporabe paracetamola v skladu z obstoječimi opozorili v informacijah o zdravilu z eno samo komponento.

Med razpravo odbora CHMP so članice izrazile različne poglede, v glavnem glede morebitnega povečanega tveganja redkih, a resnih neželenih učinkov zaradi pretiranega zdravljenja, negotovosti v nekaterih zdravljenih populacijah, dejstva, da pričakovane koristi niso zadostne, da bi lahko sprejeli povečana tveganja, in da ni dokazov v podporo potrebi po tem zdravilu ali njegovi uporabi kot zdravilu prve izbire. Odbor CHMP je te pripombe upošteval.

Odbor CHMP je te pripombe upošteval in presodil, da je z dodatnimi spremembami in dopolnitvami informacij o zdravilu, s katerimi se uporaba omeji na največ 3 dni, ter dodatnimi informacijami za posebne populacije, vključno s starejšimi, celokupna varnost te fiksne kombinacije odmerkov sprejemljiva za indikacijo kratkotrajnega simptomatskega zdravljenja blage do zmerne bolečine.

#### Utemeljitev uporabe fiksne kombinacije odmerkov

Odboru CHMP je bila predložena predlagateljeva utemeljitev, v kateri je predstavil potrebo po fiksni kombinaciji odmerkov pri kratkotrajnem zdravljenju akutne bolečine.

Prvič, zdravilni učinkovini v tej fiksni kombinaciji odmerkov sta podprti z obširnimi objavljenimi in regulativnimi dokazi ter zgodovino učinkovitosti in varnosti.

Drugič, razmerje med paracetamolom in ibuprofenom (3,3 : 1) je bistvenega pomena, saj pri modelih z akutno in kronično bolečino obstaja izrazit aditivni učinek, ki se z zmanjšanjem razmerja izgubi. Ibuprofen je najvarnejše nesteroidno protivnetno zdravilo in je zato najboljša izbira.

Tretjič, za lajšanje akutne bolečine obstaja zdravstvena potreba po novem analgetiku s fiksno kombinacijo odmerkov, ki ne vsebuje opioidne komponente. Opozoriti je treba, da je uporaba opioidnih kombinacij v EU precejšnja. Različna poročila kažejo, da dodatek kodeina običajnim neopiodnim analgetikom zagotavlja dodatno olajšanje bolečine v škodo prenašanja, s čimer ogroža razmerje med tveganji in koristmi. Nadalje pri tej kombinaciji učinkovin ne prihaja do oviranja presnovnih poti, učinkovini pa delujeta prek različnih farmakoloških poti.

In končno, glede varnosti obstajajo podporni podatki, ki izključujejo dodatne neželene učinke na želodčne erozije in krvavitve, kadar se paracetamol dodaja ibuprofenu v razmerju 3,3 : 1, učinkovitost fiksne kombinacije odmerkov, ki je večja od učinkovitosti ene ali druge posamične komponente, pa ne zmanjšuje prenašanja/varnosti.

Fiksna kombinacija odmerkov prepreči potrebo po prehodu na opioide, ki prinašajo tveganja v zvezi z varnostjo in odvisnostjo. To je pomembno, saj obstaja čedalje več pomislekov v zvezi z varnostnimi vprašanji, povezanimi z opiodi, kot je kodein, ki se uporabljajo skupaj s paracetamolom. Predlagana kombinacija je torej alternativna možnost zdravljenja, ki lahko zamenja tovrstne kombinacije na osnovi opioidov. Poudariti je treba, da je predlagana indikacija namenjena kratkotrajni (3-dnevni) izpostavljenosti.

Odbor CHMP je sprejel predlagateljevo utemeljitev, da je fiksna kombinacija odmerkov pri kratkotrajnem zdravljenju akutne bolečine sprejemljiva zaradi več razlogov.

#### Obvladovanje tveganja

To zdravilo je bilo že odobreno v prvem in drugem valu decentraliziranega postopka kot zdravilo na recept v številnih državah EU.

Vsa tveganja, povezana z dolgotrajno uporabo, so bila v trenutnem načrtu za obvladovanje tveganja prepoznana kot varnostni pomisleki. Ta tveganja so dobro znana in se nadzorujejo z rutinskimi farmakovigilancijskimi praksami, ki jih je sprejel odbor CHMP.

Odbor CHMP je priporočil kratkotrajno uporabo (največ 3 dni) te fiksne kombinacije odmerkov, kar je predlagatelj sprejel. Navodila v poglavju z odmerjanjem in opozorila glede trajanja uporabe so bila ustrezno vključena v informacije o zdravilu.

Predlagatelj je poudaril, da je dolgotrajna uporaba, ki presega priporočeno tridnevno obdobje, mogoča samo po presoji in pod skrbnim nadzorom zdravstvenega delavca, ki mora zagotoviti razumno in odgovorno uporabo zdravila, upoštevati razmerje med tveganji in koristmi in oceniti bolnika glede učinka, neželenih učinkov in potrebe po nadaljnjem zdravljenju. Ker se priporoča, da se predlagana fiksna kombinacija odmerkov ne uporablja dlje kot 3 dni, je možnost dolgotrajne uporabe precej zmanjšana. Obširne izkušnje iz obdobja trženja v državah zunaj EU kažejo, da je možnost za dolgotrajno uporabo skoraj neuresničljiva. Zato ta možnost dejansko nima vpliva na razmerje med tveganji in koristmi zdravila.

V primeru zdravljenja brez nadzora zdravstvenega delavca je nadaljnji možni ukrep za zmanjševanje tveganja omejitev velikosti pakiranja, da se ne preseže največji priporočeni dnevni odmerek 3 000/900 mg paracetamola/ibuprofena (6 tablet) v najdaljšem obdobju treh dni.

V skladu z navedenim je bil predložen načrt za obvladovanje tveganja.

#### **Ocena razmerja med tveganji in koristmi**

Paracetamol in ibuprofen sta analgetični spojini z dolgoletno klinično uporabo. Za obe so dokazali, da sta varni in ju bolniki pri največjih priporočenih dnevni odmerkih dobro prenašajo. Jakosti, uporabljeni v predlagani fiksni kombinaciji odmerkov, sta znotraj priporočenega razpona odmerkov, zlasti glede odmerka ibuprofena.

Med pregledom so primerjali učinkovitost fiksne kombinacije odmerkov s posamičnima komponentama. Podatke, pridobljene v študiji AFT-MX-1, dodatno potrjuje velika študija učinkovitosti III. faze AFT-MX-6. Rezultati študije AFT-MX-6 so skladni s študijo AFT-MX-1, kar nadalje potrjuje veljavnost rezultatov študije AFT-MX-1. Kljub nesistematičnemu poročanju o bolečini z ocenami po vizualni analogni lestvici je bil čas trajanja bolečine, v katerem so preiskovanci ocenjevali svojo bolečino, podoben med skupinami, kar je omogočilo standardizirano primerjavo.

Kar zadeva varnost te fiksne kombinacije odmerkov, je bilo po ocenjevanju podatkov iz kliničnih preskušanj in poročil PSUR ter obširnem iskanju po objavljeni literaturi zaključeno, da so znani varnostni izidi, pričakovani ob sočasni uporabi ibuprofena in paracetamola, primerljivi z uporabo posamičnih komponent. Ovrednoteni varnostni izidi so bili dogodki v zgornjem delu prebavil, miokardni infarkt, možganska kap, ledvična odpoved (razen kronične), kongestivno srčno popuščanje, namerno ali nenamerno preveliko odmerjanje, samomorilno vedenje in umrljivost. Primerjalno z nekdanjimi uporabniki so bili relativni deleži večine varnostnih izidov pri trenutnih sočasnih uporabnikih paracetamola in ibuprofena med deleži pri trenutnih uporabnikih samega ibuprofena in samega paracetamola. Kaže torej, da se znano tveganje za preučene varnostne izide s sočasno uporabo ibuprofena in paracetamola v primerjavi s samim paracetamolom ali ibuprofenom ne spremeni.

Odbor CHMP je ocenil razpoložljive podatke in dodatne podporne podatke iz literature v podporo uporabi te kombinacije pri kratkotrajnem zdravljenju bolečine. Na splošno so podatki dokazali, da je uporaba kombinacije paracetamola in ibuprofena v danih odmerkih pri predvideni indikaciji, trajanju uporabe in populaciji, vključno s starejšimi, varna in učinkovita. Pri kombinaciji predvsem ni tveganja za zlorabo in napačno uporabo, ki sta značilni za opioide. V odsotnosti te fiksne kombinacije odmerkov reševalno zdravilo postane uporaba opioidov. Uporaba fiksne kombinacije bo bolnikom in zdravnikom zagotovila določen čas, preden bodo uporabili opioidno zdravilo.

Odbor CHMP je tudi priporočil kratkotrajno uporabo (največ 3 dni) te fiksne kombinacije odmerkov. Navodila v poglavju o odmerjanju in opozorila glede trajanja uporabe so bila vključena v informacije o zdravilu.

### **Skupno razmerje med tveganji in koristmi**

Z upoštevanjem vseh podatkov, ki jih je predložil predlagatelj, je odbor CHMP ocenil, da je bilo razmerje med tveganji in koristmi ustrezno dokazano. Odbor CHMP je menil, da velja razmerje med tveganji in koristmi zdravila s fiksno kombinacijo odmerkov Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmsko obložene tablete in povezanih imen za ugodno, če se uporablja v skladu s pogoji v informacijah o zdravilu.

### ***Podlaga za mnenje odbora CHMP***

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval obvestilo o napotitvi v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES, ki jo je sprožilo Združeno kraljestvo, na podlagi dejstva, da so Francija, Nemčija, Španija in Nizozemska menile, da bi odobritev dovoljenja za promet z zdravilom pomenila morebitno resno tveganje za javno zdravje;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predložil predlagatelj v podporo učinkovitosti zdravila s fiksno kombinacijo odmerkov Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmsko obložene tablete in povezanih imen pri kratkotrajnem simptomatskem zdravljenju blage do zmerne bolečine;
- odbor je mnenja, da razpoložljivi podatki podpirajo učinkovitost zdravila s fiksno kombinacijo odmerkov Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmsko obložene tablete in povezanih imen pri kratkotrajnem simptomatskem zdravljenju blage do zmerne bolečine;
- odbor je prav tako menil, da so bile v predlagane informacije o zdravilu in posodobljen načrt za obvladovanje tveganja vključene ustrezne informacije za zmanjševanje tveganja za uporabo zunaj priporočenega, največ 3-dnevnega trajanja uporabe. Poleg tega so bile informacije o

varnosti pri posebnih populacijah, vključno s starejšimi bolniki ter bolniki z jetrno ali ledvično okvaro, okrepljene tako, da vključujejo opozorilo v zvezi z uporabo posamičnih komponent;

- odbor je večinsko zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi tega zdravila pri kratkotrajnem simptomatskem zdravljenju blage do zmerne bolečine ugodno.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor CHMP večinsko priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega so bili povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo posodobljeni po končni različici, dogovorjeni v postopku Skupine za usklajevanje, kot je navedeno v Prilogi III za zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmsko obložene tablete in povezana imena. (Glej Prilogo I).