

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 27 Μαρτίου 2015, η Vale Pharmaceuticals υπέβαλε αίτηση δυνάμει της αποκεντρωμένης διαδικασίας στο Ηνωμένο Βασίλειο για τον συνδυασμό σταθερής δόσης παρακεταμόλης 500 mg και ιβουπροφαίνης 150 mg.

Το κράτος μέλος αναφοράς είναι το Ηνωμένο Βασίλειο και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη είναι η Αυστρία, η Γερμανία, η Κροατία, η Ιρλανδία, το Λουξεμβούργο, η Γαλλία, το Βέλγιο, οι Κάτω Χώρες, η Πορτογαλία και η Ισπανία.

Οι αποκεντρωμένες διαδικασίες UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC και UK/H/6176/001/DC ξεκίνησαν στις 23 Ιουλίου 2015. Μείζονα ζητήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που ηγέρθησαν από αρκετά ενδιαφερόμενα κράτη μέλη παρέμειναν ανεπίλυτα και θεωρήθηκαν σοβαρός δυνητικός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία, οπότε η διαδικασία παραπέμφθηκε στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), δυνάμει του άρθρου 29, παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK. Καθώς δεν κατέστη εφικτή η επίτευξη συμφωνίας στη διαδικασία CMDh, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP.

Ως εκ τούτου, στις 21 Οκτωβρίου 2016, το κράτος μέλος αναφοράς Ηνωμένο Βασίλειο κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK, καθώς θεωρεί ότι τα εν λόγω ζητήματα συνιστούν σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Τα κύρια ζητήματα ήταν η βάση της παραπομπής στην CHMP, ήτοι ότι το σκεπτικό του συνδυασμού σταθερής δόσης δεν κρίνεται ως αιτιολογημένο, ότι το πρόσθετο όφελος αυτού του νέου συνδυασμού σταθερής δόσης σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά δεν έχει τεκμηριωθεί και ότι δεν έχει καταδειχθεί μια αποδεκτή εικόνα ασφάλειας του νέου συνδυασμού σταθερής δόσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Προς υποστήριξη της αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, υποβλήθηκαν από τον αιτούντα οι ακόλουθες κύριες μελέτες.

Η *μελέτη AFT-MX-1* ήταν μια βασική μελέτη φάσης III, με προοπτική, διπλά τυφλή σύγκριση παράλληλων ομάδων της αναλγητικής επίδρασης του συνδυασμού παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης, της παρακεταμόλης ως μονοθεραπείας ή της ιβουπροφαίνης ως μονοθεραπείας σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο. Ο στόχος της ήταν η σύγκριση των αναλγητικών επιδράσεων και της ασφάλειας του συνδυασμού παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης έναντι της παρακεταμόλης ως μονοθεραπείας ή της ιβουπροφαίνης ως μονοθεραπείας σε ενήλικες με μετεγχειρητικό πόνο. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης είχε μεγαλύτερη αναλγητική αποτελεσματικότητα από την ίδια δόση ιβουπροφαίνης ως μονοθεραπείας. Ο κύριος στόχος κατέδειξε ότι ο συνδυασμός ήταν στατιστικά ανώτερος από τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες. Οι δευτερεύουσες αναλύσεις είτε δεν κατέδειξαν καμία διαφορά είτε ήταν υπέρ του συνδυασμού.

Η *μελέτη AFT-MX-3* ήταν μια μελέτη δόσης-ανταπόκρισης και διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαίοποιημένη σύγκριση παράλληλων ομάδων των επιδράσεων διαφορετικών δόσεων συνδυασμού παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης και εικονικού φαρμάκου σε συμμετέχοντες με πόνο από την αφαίρεση 2-4 γομφίων. Ο στόχος της ήταν η σύγκριση των χρονοσταθμισμένων αθροισμάτων της διαφοράς στην ένταση του πόνου (SPID) από την τιμή αναφοράς των βαθμολογιών έντασης του πόνου στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) έως και 24 ώρες μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου μελέτης, μεταξύ των τεσσάρων ομάδων θεραπείας, προκειμένου να προσδιοριστεί η μορφή της σχέσης δόσης-ανταπόκρισης. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι οι μέσες τιμές των χρονοσταθμισμένων SPID στην

ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μέση τιμή=6,63, SD=19,79) ήταν σημαντικά χαμηλότερες από αυτές στην ομάδα ¼ δόσης συνδυασμού (μέση τιμή=19,25, SD=19,99), στην ομάδα ½ δόσης συνδυασμού [μέση τιμή=20,44, τυπική απόκλιση (SD=20,78)] και στην ομάδα πλήρους δόσης συνδυασμού (μέση τιμή=20,12, SD=18,01). Όλες οι δραστικές ουσίες στη μελέτη καταδείχθηκε ότι ήταν στατιστικά ανώτερες από το εικονικό φάρμακο. Όλες φάνηκαν αριθμητικά παρόμοιες μεταξύ τους, ωστόσο δεν έγινε καμία επίσημη σύγκριση μεταξύ των δραστικών ουσιών.

Η μελέτη *AFT-MX-4* ήταν μια διερευνητική μελέτη φάσης II, με διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη σύγκριση παράλληλων ομάδων των επιδράσεων της παρακεταμόλης και της ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με παρακεταμόλη, της χαμηλής και της υψηλής δόσης ιβουπροφαίνης σε ασθενείς με πόνο λόγω οστεοαρθρίτιδας του γόνατος, με μια ανοικτή επέκταση διάρκειας 12 μηνών. Ο στόχος της ήταν η σύγκριση της αναλγητικής αποτελεσματικότητας και της κλινικής ασφάλειας του συνδυασμού (παρακεταμόλη 500 mg και ιβουπροφαίνη 150 mg) με τις άλλες 3 ομάδες θεραπείας (παρακεταμόλη 500 mg, χαμηλή δόση ιβουπροφαίνης 150 mg, υψηλή δόση ιβουπροφαίνης 300mg) σε ασθενείς με επώδυνη οστεοαρθρίτιδα του γόνατος. Αυτή η διερευνητική μελέτη φάσης II κατέδειξε ότι στον πόνο από οστεοαρθρίτιδα, ο συνδυασμός είναι αποτελεσματικός.

Η μελέτη *AFT-MX-6E* ήταν μια δοκιμή φάσης III σε άλλο μοντέλο οξέος πόνου (αρθροσκόπηση). Αυτή η μελέτη ήταν μια μελέτη οξέος πόνου για πόνο ήπιας έως μέτριας έντασης, καθώς η αρθροσκόπηση είναι μια ελάσσονα χειρουργική επέμβαση που προκαλεί μικρή ένταση, συνεχή πόνο, ο οποίος μάλιστα, όπως αναλύεται στη συνέχεια, υποχωρεί γρήγορα. Αυτή η μελέτη φάσης III σχεδιάστηκε ως προοπτική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σύγκριση παράλληλων ομάδων της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του συνδυασμού σταθερής δόσης (2 δισκία, ένα εκ των οποίων περιείχε 500 mg παρακεταμόλης και 150 mg ιβουπροφαίνης) έναντι των μεμονωμένων συστατικών του (είτε 1000 mg παρακεταμόλης είτε 300 mg ιβουπροφαίνης) και έναντι του εικονικού φαρμάκου σε 300 ασθενείς που υπέφεραν από πόνο μέτριας έως σοβαρής έντασης μετά από αρθροσκοπική χειρουργική επέμβαση στο γόνατο.

Η μελέτη *AFT –MX6* ήταν μια άλλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III παράλληλου σχεδιασμού με παρακολούθηση ασφάλειας έως την Ημέρα 30. Για τη μελέτη αυτή ήταν κατάλληλοι άνδρες και γυναίκες συμμετέχοντες ηλικίας 18 και 60 ετών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαγωγή τουλάχιστον δύο ενσφηνωμένων γομφίων. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το χρονοσταθμισμένο άθροισμα της διαφοράς στην ένταση του πόνου από την τιμή αναφοράς σε μια χρονική περίοδο 48 ωρών. Για να εκτιμηθούν οι διαλείπουσες ελλείψεις τιμές χρησιμοποιήθηκε γραμμική παρεμβολή. Η κατανάλωση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης συνυπολογίστηκε στην ανάλυση του κύριου τελικού σημείου με μεταφορά της προ της διάσωσης βαθμολογίας του πόνου στην κλίμακα VAS. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός προσέφερε σημαντικά μεγαλύτερη ανακούφιση του πόνου από οποιοδήποτε από τα μεμονωμένα συστατικά ($p<0,001$). Ο διάμεσος χρόνος έως την αντιληπτή ανακούφιση του πόνου ήταν σημαντικά μικρότερος για τον συνδυασμό από ό,τι για την ιβουπροφαίνη και το εικονικό φάρμακο ($p<0,05$) και μη σημαντικός για τη σύγκριση με την παρακεταμόλη.

Τα μέλη της CHMP εξέφρασαν κάποιες ανησυχίες σχετικά με το γεγονός ότι η καταδειχθείσα ανωτερότητα περιοριζόταν σε ένα μοντέλο μετεγχειρητικού πόνου (εξαγωγή γομφίων), ότι μια άλλη βασική μελέτη απέτυχε να καταδείξει την ανωτερότητα του συνδυασμού σε άλλο μοντέλο πόνου (αρθροσκόπηση), καθώς και ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ανωτερότητα στη θεραπεία του πόνου ήπιας έντασης. Για τον πόνο μέτριας έντασης, τα οφέλη της σχετικά μικρής ποσότητας ιβουπροφαίνης επίσης δεν καταδείχθηκαν με αδιάσειστα στοιχεία.

Η CHMP επεσήμανε τις ανησυχίες αυτών των μελών, αλλά συμφώνησε ότι η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού για σύντομη χρήση διάρκειας 3 ημερών καταδείχθηκε συνολικά.

Κλινική ασφάλεια

Η παρακεταμόλη και η ιβουπροφαίνη είναι δύο αναλγητικές ουσίες με μακρά ιστορία στην κλινική χρήση και έχουν αμφότερες αποδειχθεί ασφαλείς και καλώς ανεκτές στις μέγιστες συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις. Οι περιεκτικότητες των δόσεων που χρησιμοποιούνται στον προτεινόμενο συνδυασμό σταθερής δόσης εμπίπτουν σαφώς εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους, κυρίως αναφορικά με τη δόση της ιβουπροφαίνης.

Οι κλινικές δοκιμές με τον συνδυασμό σταθερής δόσης επίσης δεν υπέδειξαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες πέραν αυτών που είναι γνωστές για την παρακεταμόλη ως μονοθεραπεία ή την ιβουπροφαίνη ως μονοθεραπεία. Ο αιτών επεσήμανε επίσης ότι οι εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) που καλύπτουν χρήση πάνω από 89 εκατομμυρίων δισκίων σε κυκλοφορία στην αγορά δεν υπέδειξαν τυχόν πρόσθετους ή μη αναμενόμενους κινδύνους. Οι ΕΠΠΑ θα κάλυπταν αναμφίβολα ένα εύρος ηλικιών και χρήσεων, βασιζόμενες σε πραγματική εμπειρία από την κυκλοφορία στην αγορά. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος από την παρατεταμένη χρήση του συνδυασμού σταθερής δόσης και της παρακεταμόλης ως μονοθεραπείας ή της ιβουπροφαίνης ως μονοθεραπείας θα πρέπει επίσης να έχει παρόμοια σχέση κινδύνου/οφέλους.

Περαιτέρω, από έναν πληθυσμό μελέτης που περιλάμβανε 1,2 εκατομμύρια ασθενείς, σκοπός του οποίου ήταν η αξιολόγηση και η σύγκριση ειδικών εκβάσεων ασφάλειας σε ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί ταυτόχρονα ιβουπροφαίνη και παρακεταμόλη με εκείνες σε ασθενείς στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί ιβουπροφαίνη ως μονοθεραπεία ή παρακεταμόλη ως μονοθεραπεία, προέκυψε το συμπέρασμα ότι ο γνωστός κίνδυνος των εκβάσεων ασφάλειας που εξετάστηκαν δεν φάνηκε να τροποποιείται από την ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης και παρακεταμόλης σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά ως μονοθεραπεία. Οι εκβάσεις ασφάλειας που αξιολογήθηκαν ήταν συμβάντα της ανώτερης γαστρεντερικής οδού, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική ανεπάρκεια (εξαιρουμένης της χρόνιας), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σκόπιμη ή τυχαία υπερδοσολογία, αυτοκτονική συμπεριφορά και θνησιμότητα. Συμπερασματικά, οι εκβάσεις ασφάλειας που εξετάστηκαν ήταν σταθερές στην ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης και παρακεταμόλης σε σύγκριση με την παρακεταμόλη ως μονοθεραπεία ή την ιβουπροφαίνη ως μονοθεραπεία.

Οι σημαντικοί κίνδυνοι για την ασφάλεια που συνδέονται με την παρατεταμένη χρήση παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης είναι πολύ γνωστοί και είναι ηπατοτοξικότητα, πεπτική εξέλκωση και γαστρεντερική αιμορραγία, νεφροτοξικότητα, καθώς και καρδιακά, καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά αγγειακά συμβάντα. Ο αιτών έχει παράσχει μια συνολική ανασκόπηση των δεδομένων ασφάλειας τόσο από τις μελέτες που υποβλήθηκαν όσο και από τα συνολικά συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών, περιλαμβανομένης της έκθεσης ηλικιωμένων ασθενών στον συνδυασμό. Ο αιτών παρουσίασε στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας. Βάσει των κλινικών δεδομένων που παρήσχε ο αιτών, δεν αναγνωρίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων είναι η αναμενόμενη και αφορά συχνότερα τη γαστρεντερική οδό. Κυρίως όμως, είναι σύμφωνη με τη μετεγκριτική εμπειρία από τη χρήση του συνδυασμού τόσο παγκοσμίως όσο και στις χώρες εντός της ΕΕ. Η CHMP ζήτησε, ειδικά για τους ειδικούς πληθυσμούς ασθενών με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, όλες οι προειδοποιήσεις που αφορούν τη χρήση παρακεταμόλης να συμφωνούν με τις προειδοποιήσεις που υπάρχουν στις πληροφορίες προϊόντος του μεμονωμένου συστατικού, προκειμένου οι πληροφορίες ασφάλειας να είναι πλήρεις.

Κατά τη διάρκεια της διαβούλευσης της CHMP, τα μέλη εξέφρασαν αποκλίνουσες απόψεις, βάσει κυρίως του ενδεχομένου αυξημένων κινδύνων σπάνιων αλλά βαριάς μορφής ανεπιθύμητων συμβάντων λόγω υπερθεραπείας και της αβεβαιότητας σε ορισμένους πληθυσμούς θεραπείας, ότι τα αναμενόμενα οφέλη δεν θεωρούνται επαρκή προκειμένου να είναι αποδεκτοί αυτοί οι αυξημένοι κίνδυνοι και ότι δεν παρασχέθηκαν στοιχεία για να υποστηριχθεί η ανάγκη για αυτό το προϊόν ή η χρήση του στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Η CHMP έλαβε υπόψη αυτά τα σχόλια.

Η CHMP έλαβε υπόψη αυτά τα σχόλια και θεώρησε ότι με τις πρόσθετες τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος για τον περιορισμό της χρήσης σε 3 ημέρες το πολύ και με τα πρόσθετα δεδομένα που παρασχέθηκαν για ειδικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων, η συνολική ασφάλεια αυτού του συνδυασμού σταθερής δόσης είναι αποδεκτή για την ένδειξη της βραχυχρόνιας συμπτωματικής αντιμετώπισης του πόνου ήπιας έως μέτριας έντασης.

Σκεπτικό για τη χρήση της αναλογίας του συνδυασμού σταθερής δόσης

Παρουσιάστηκε στην CHMP το σκεπτικό του αιτούντος για την ανάγκη του συνδυασμού σταθερής δόσης στη βραχυχρόνια αντιμετώπιση του οξέος πόνου.

Κατά πρώτον, οι δύο δραστικές ουσίες σε αυτόν τον συνδυασμό σταθερής δόσης υποστηρίζονται από εκτενή δημοσιευμένα και ρυθμιστικά στοιχεία καθώς και ιστορικό αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Κατά δεύτερον, η αναλογία της παρακεταμόλης προς την ιβουπροφαίνη (3,3:1) είναι ύψιστης σημασίας, καθώς υπάρχει διακριτή αθροιστική επίδραση σε μοντέλα τόσο οξέος όσο και χρόνιου πόνου, η οποία χάνεται εάν η αναλογία μειωθεί. Η ιβουπροφαίνη είναι το ασφαλέστερο ΜΣΑΦ και αποτελεί, συνεπώς, βέλτιστη επιλογή.

Κατά τρίτον, υπάρχει ιατρική ανάγκη για ένα νέο αναλγητικό με συνδυασμό σταθερής δόσης που να μην περιέχει οπιοειδές συστατικό, για την ανακούφιση του οξέος πόνου. Επισημαίνεται ότι υπάρχει σημαντική χρήση συνδυασμών οπιοειδών στην ΕΕ. Σε μια σειρά εκθέσεων καταδεικνύεται ότι η προσθήκη κωδεΐνης σε συνήθη μη οπιοειδή αναλγητικά παρέχει πρόσθετη ανακούφιση του πόνου εις βάρος της ανεκτικότητας, επιβαρύνοντας τη σχέση οφέλους-κινδύνου. Περαιτέρω, για αυτόν τον συνδυασμό ουσιών, δεν υπάρχει παρεμβολή μεταξύ των ξεχωριστών τους μεταβολικών οδών, και επίσης δρουν μέσω διαφορετικών φαρμακολογικών οδών.

Τέλος, σε ό,τι αφορά την ασφάλεια υπάρχουν υποστηρικτικά δεδομένα για τον αποκλεισμό τυχόν αθροιστικών ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφήν γαστρικών διαβρώσεων και αιμορραγίας όταν η παρακεταμόλη προστίθεται στην ιβουπροφαίνη στην αναλογία 3,3: 1, ενώ η αποτελεσματικότητα που παρέχεται από τον συνδυασμό σταθερής δόσης έναντι οποιουδήποτε μεμονωμένου συστατικού δεν καταδεικνύει τυχόν μειωμένη ανεκτικότητα/ασφάλεια.

Με τον συνδυασμό σταθερής δόσης αποφεύγεται η ανάγκη μετάβασης σε οπιοειδή με όλες τις επιπτώσεις τους αναφορικά με τους κινδύνους για την ασφάλεια και για ανάπτυξη εθισμού. Αυτό είναι σημαντικό, καθώς υπάρχουν αυξανόμενες ανησυχίες σχετικά με τα ζητήματα ασφάλειας που αφορούν οπιοειδή όπως η κωδεΐνη, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με παρακεταμόλη. Ο προτεινόμενος συνδυασμός προσφέρει κατά συνέπεια μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε τέτοιους συνδυασμούς βάσει οπιοειδών. Αξίζει να επισημανθεί ότι η ένδειξη που επιδιώκεται είναι για βραχυχρόνια (3 ημέρες) έκθεση.

Η CHMP αποδέχθηκε ότι αυτή η αιτιολόγηση από τον αιτούντα για την ανάγκη του συνδυασμού σταθερής δόσης για τη βραχυχρόνια αντιμετώπιση του οξέος πόνου είναι αποδεκτή για πολλούς λόγους.

Διαχείριση κινδύνου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη εγκριθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου γύρου της αποκεντρωμένης διαδικασίας ως φάρμακο που χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή σε πολλές χώρες της ΕΕ.

Όλοι οι κίνδυνοι που συνοδεύουν την παρατεταμένη χρήση έχουν αναγνωρισθεί ως ανησυχίες για την ασφάλεια στο υφιστάμενο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου. Αυτοί οι κίνδυνοι είναι γνωστοί και ελέγχονται μέσω των τυπικών διαδικασιών φαρμακοεπαγρύπνησης που έχουν υιοθετηθεί από την CHMP.

Η CHMP έχει συστήσει τη βραχυχρόνια χρήση (το πολύ 3 ημέρες) αυτού του συνδυασμού σταθερής δόσης και ο αιτών την έχει αποδεχθεί. Στις πληροφορίες προϊόντος παρέχονται οι δέουσες οδηγίες στην παράγραφο της δοσολογίας και προειδοποιήσεις για τη διάρκεια χρήσης.

Ο αιτών επεσήμανε ότι τυχόν παρατεταμένη χρήση που να υπερβαίνει τη συνιστώμενη περίοδο των τριών ημερών μπορεί να υπάρξει μόνον κατά την κρίση και υπό τη στενή επίβλεψη ενός επαγγελματία του τομέα της υγείας, ο οποίος θα πρέπει να διασφαλίσει την εύλογη και υπεύθυνη χρήση του φαρμάκου και να συνυπολογίσει τα οφέλη έναντι των κινδύνων καθώς και να εξετάσει τον ασθενή ώστε να αξιολογήσει την επίδραση, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την ανάγκη για συνέχιση. Καθώς ο προτεινόμενος συνδυασμός σταθερής δόσης συνιστάται να χρησιμοποιείται όχι παραπάνω από 3 ημέρες, το ενδεχόμενο παρατεταμένης χρήσης ελαχιστοποιείται σε μεγάλο βαθμό. Η εκτενής εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε χώρες εκτός της ΕΕ υποδεικνύει ότι το ενδεχόμενο παρατεταμένης χρήσης δεν είναι πιθανό να υπάρξει. Ως εκ τούτου, ένα τέτοιο ενδεχόμενο δεν έχει ουσιαστικά καμία επίδραση στη σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

Για το ενδεχόμενο λήψης φαρμακευτικής αγωγής χωρίς την επίβλεψη επαγγελματία του τομέα της υγείας, ένα πιθανό πρόσθετο μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα ήταν ο περιορισμός του μεγέθους της συσκευασίας ώστε να μην υπερβαίνεται η μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση των 3000/900 mg παρακεταμόλης/ιβουπροφαίνης (6 δισκία) για μέγιστη διάρκεια τριών ημερών.

Σε συμφωνία με τα παραπάνω έχει υποβληθεί σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Η παρακεταμόλη και η ιβουπροφαίνη είναι δύο αναλγητικές ουσίες με μακρά ιστορία στην κλινική χρήση και έχουν αμφότερες αποδειχθεί ασφαλείς και καλώς ανεκτές στις μέγιστες συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις. Οι περιεκτικότητες των δόσεων που χρησιμοποιούνται στον προτεινόμενο συνδυασμό σταθερής δόσης εμπίπτουν σαφώς εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους, κυρίως αναφορικά με τη δόση της ιβουπροφαίνης.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης, η ανώτερη αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης συγκρίθηκε με κάθε μεμονωμένο συστατικό. Τα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη AFT-MX-1 ενισχύονται από τη μεγάλης κλίμακας μελέτη αποτελεσματικότητας φάσης III, AFT-MX-6. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη AFT-MX-6 συμφωνούν με αυτά της AFT-MX-1 τα οποία στην πραγματικότητα ενισχύουν περαιτέρω την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της AFT-MX-1. Παρά τις μη συστηματικές αναφορές πόνου από τις αξιολογήσεις VAS, η διάρκεια του πόνου κατά την οποία οι ασθενείς αξιολόγησαν τον πόνο τους ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων, επιτρέποντας συνεπώς μια τυποποιημένη σύγκριση.

Όσον αφορά την ασφάλεια αυτού του συνδυασμού σταθερής δόσης, μετά από αξιολόγηση των δεδομένων στις κλινικές δοκιμές, καθώς και την ΕΠΠΑ και μια εκτενή αναζήτηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, προέκυψε το συμπέρασμα ότι αναμένονται οι γνωστές εκβάσεις ασφάλειας από την ταυτόχρονη χρήση της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά ως μονοθεραπεία. Οι εκβάσεις ασφάλειας που αξιολογήθηκαν ήταν συμβάντα της ανώτερης γαστρεντερικής οδού, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική ανεπάρκεια (εξαιρουμένης της χρόνιας), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σκόπιμη ή τυχαία υπερδοσολογία, αυτοκτονική συμπεριφορά και θνησιμότητα. Κατά τη σύγκριση με χρήστες στο παρελθόν, για τις περισσότερες εκβάσεις ασφάλειας, οι τρέχοντες χρήστες παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης ταυτόχρονα είχαν παρόμοια ποσοστά με αυτά των τρεχόντων χρηστών ιβουπροφαίνης ως μονοθεραπείας και παρακεταμόλης ως μονοθεραπείας. Συμπερασματικά, ο γνωστός κίνδυνος για τις εκβάσεις ασφάλειας που εξετάστηκαν δεν φάνηκε να τροποποιείται από την ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης και παρακεταμόλης σε σύγκριση με την παρακεταμόλη ως μονοθεραπεία ή την ιβουπροφαίνη ως μονοθεραπεία.

Η CHMP αξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα και τα πρόσθετα υποστηρικτικά δεδομένα από τη βιβλιογραφία για να υποστηρίξει τη χρήση αυτού του συνδυασμού στη βραχυχρόνια αντιμετώπιση του πόνου. Συνολικά, τα δεδομένα κατέδειξαν ότι η χρήση του συνδυασμού παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης στις δεδομένες δόσεις είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τη σκοπούμενη ένδειξη, διάρκεια χρήσης και πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός δεν παρουσιάζει τους κινδύνους κατάχρησης και εσφαλμένης χρήσης των οπιοειδών. Αντιθέτως, απουσία αυτού του συνδυασμού σταθερής δόσης, φάρμακο διάσωσης για τον πόνο καταλήγουν να είναι τα οπιοειδή. Η χρήση του συνδυασμού σταθερής δόσης θα δώσει χρόνο στους ασθενείς και τους ιατρούς προτού χρησιμοποιηθεί προϊόν που περιέχει οπιοειδές.

Η CHMP εισηγήθηκε επίσης τη βραχυχρόνια χρήση (το πολύ 3 ημέρες) αυτού του συνδυασμού σταθερής δόσης. Στις πληροφορίες προϊόντος παρέχονται οδηγίες στην παράγραφο της περί δοσολογίας και προειδοποιήσεις για τη διάρκεια χρήσης.

Συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου καταδείχθηκε επαρκώς. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τον συνδυασμό σταθερής δόσης παρακεταμόλης/ιβουπροφαίνης 500 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες θεωρείται ευνοϊκή, όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις προϋποθέσεις των πληροφοριών προϊόντος.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε το Ηνωμένο Βασίλειο δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει της οποίας η Γαλλία, η Γερμανία, η Ισπανία και οι Κάτω Χώρες θεώρησαν ότι η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας θα συνιστούσε σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα προς υποστήριξη της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού σταθερής δόσης παρακεταμόλης/ιβουπροφαίνης 500 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και των λοιπών εμπορικών ονομασιών στη βραχυχρόνια συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου ήπιας έως μέτριας έντασης.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης παρακεταμόλης/ιβουπροφαίνης 500 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και των λοιπών εμπορικών ονομασιών στη βραχυχρόνια συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου ήπιας έως μέτριας έντασης.
- Η επιτροπή διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι στις προτεινόμενες πληροφορίες προϊόντος και στο επικαιροποιημένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου έχουν συναφώς συμπεριληφθεί επαρκείς πληροφορίες για την ελαχιστοποίηση οποιουδήποτε κινδύνου χρήσης εκτός της συνιστώμενης μέγιστης διάρκειας χρήσης των 3 ημερών. Επιπλέον, οι πληροφορίες για την ασφάλεια σε ειδικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών, καθώς και των ασθενών με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, ενισχύθηκαν ώστε να αντικατοπτρίζουν τις προειδοποιήσεις που αφορούν τη χρήση κάθε μεμονωμένου συστατικού.

- Η επιτροπή κατέληξε βάσει πλειοψηφίας στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για τη βραχυχρόνια συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου ήπιας έως μέτριας έντασης είναι ευνοϊκή.

Έχοντας λάβει υπόψη τα παραπάνω, η CHMP εισηγήθηκε βάσει πλειοψηφίας τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας για την οποία η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκαν μετά την τελική έκδοση που επιτεύχθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της συντονιστικής ομάδας, όπως αναφέρεται στο Παράρτημα III για τον συνδυασμό σταθερής δόσης παρακεταμόλης/ιβουπροφαίνης 500 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες. (βλέπε Παράρτημα I).