

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Vale Pharmaceuticals 2015. gada 27. martā saskaņā ar decentralizēto procedūru (*DCP*) iesniedza Apvienotajai Karaliste pieteikumu par paracetamola 500 mg un ibuprofēna 150 mg fiksētās devas kombināciju.

Atsauces dalībvalsts (*RMS*) ir Apvienotā Karaliste, un iesaistītās dalībvalstis (*CMS*) ir Austrija (AT), Vācija (DE), Horvātija (HR), Īrija (IE), Luksemburga (LU), Francija (FR), Beļģija (BE), Nīderlande (NL), Portugāle (PT) un Spānija (ES).

Decentralizētās procedūras UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC un UK/H/6176/001/DC tika uzsāktas 2015. gada 23. jūlijā. Nozīmīgi vairāku *CMS* ierosinātie jautājumi par efektivitāti un drošumu bija palikuši neatrisināti un tika uzskatīti par potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai, tāpēc procedūra tika nodota Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*) saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 1. punktu. Tā kā *CMDh* procedūrā nevarēja panākt vienošanos, procedūra tika nodota *CHMP*.

Tāpēc 2016. gada 21. oktobrī *RMS* Apvienotā Karaliste ierosināja pārvērtēšanas procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktam, jo tika uzskatīts, ka pastāv potenciāli nopietns risks sabiedrības veselībai.

Iemesls, kāpēc procedūra tika nodota *CHMP*, bija galvenie problēmjautājumi, proti, tas, ka fiksētās devas kombinācijas pamatojums netiek uzskatīts par attaisnotu, nav pierādīts šādas jaunas fiksētās devas kombinācijas sniegtais papildu ieguvums, salīdzinot ar aktīvo sastāvdaļu atsevišķu lietošanu, kā arī nav pamatots pieņemams jaunās fiksētās devas kombinācijas drošuma profils.

Klīniskā efektivitāte

Pieteikuma iesniedzējs līdz ar reģistrācijas apliecības pieteikumu iesniedza turpmāk minētos galvenos pētījumus.

Pētījums AFT-MX-1 bija III fāzes pivotāls pētījums ar prospektīvu, paralēlu grupu, dubultaklu plānojumu, kurā salīdzināta paracetamola un ibuprofēna kombinācijas, atsevišķi lietota paracetamola vai atsevišķi lietota ibuprofēna pretsāpju iedarbība pacientiem ar sāpēm pēc operācijas. Pētījuma mērķis bija salīdzināt paracetamola un ibuprofēna kombinācijas un atsevišķi lietota paracetamola vai atsevišķi lietota ibuprofēna pretsāpju iedarbību un drošumu pieaugušajiem ar sāpēm pēc operācijas. Rezultāti liecina, ka paracetamola un ibuprofēna kombinācija nodrošina labāku pretsāpju iedarbību nekā atsevišķi lietots ibuprofēns tādā pašā devā. Pētījuma primārais mērķis pierādīja, ka kombinācija ir statistiski pārāka par atsevišķi lietotām tās aktīvajām sastāvdaļām. Sekundārajās analizēs netika uzrādīta nekāda atšķirība vai tika uzrādīts kombinācijas pārākums.

Pētījums AFT-MX-3 bija devas–atbildes reakcijas pētījums ar dubultaklu, *placebo* kontrolētu, nejaušinātu iedalījuma paralēlo grupu plānojumu, kurā tika salīdzināta dažādu paracetamola un ibuprofēna kombinācijas devu un *placebo* efektivitāte pacientiem ar sāpēm pēc 2–4 trešo dzerokļu izraušanas. Pētījuma mērķis bija salīdzināt laikam pielāgotu Sāpju intensitātes atšķirību summu (*SPID*) no sāpju vizuālo analoģu skalas (*VAS*) bāzlinijas sāpju intensitātes rādītājiem līdz 24 stundām pēc pētāmā medikamenta pirmās devas lietošanas četrās ārstēšanas grupās, lai noteiktu devas un atbildes reakcijas attiecības veidu. Rezultāti liecina, ka vidējais laikam pielāgotais *SPID placebo* grupā (vidēji = 6,63, SN = 19,79) ir nozīmīgi zemāks nekā kombinācijas ¼ devas grupā (vidēji = 19,25, standartnovirze (SN) = 19,99), kombinācijas ½ devas grupā (vidēji = 20,44, SN = 20,78) vai kombinācijas pilnas devas grupā (vidēji = 20,12, SN = 18,01). Pētījumā visas aktīvās vielas bija statistiski pārākas par *placebo*. Visu aktīvo vielu devu skaitliskie rādītāji šķiet līdzīgi, taču aktīvās vielas netika formāli savstarpēji salīdzinātas.

Pētījums AFT-MX-4 bija II fāzes pētnieciska izpēte ar dubultaklu, nejaušināta iedalījuma, paralēlo grupu plānojumu, un tajā tika salīdzināta paracetamola un ibuprofēna kombinācijas ar paracetamolu, zemas un augstas ibuprofēna devas efektivitāte pacientiem ar osteoartrīta izraisītām sāpēm ceļos, un pētījumam bija 12 mēnešus ilgs atklātā tipa pagarinājuma periods. Pētījuma mērķis bija salīdzināt kombinācijas (paracetamols 500 mg un ibuprofēns 150 mg) un pārējo 3 ārstēšanas grupu (paracetamols 500 mg; zema ibuprofēna deva 150 mg; augsta ibuprofēna deva 300 mg) pretsāpju iedarbību un klīnisko drošumu pacientiem ar osteoartrīta izraisītām sāpēm ceļos. Šajā II fāzes pētnieciskajā izpētē tika pierādīts, ka kombinācija efektīvi mazina osteoartrīta sāpes.

Pētījums AFT-MX-6E bija III fāzes pētījums ar citu akūtu sāpju modeli (artroskopiju). Šis ir akūtu sāpju pētījums attiecībā uz vieglām līdz vidēji smagām sāpēm, jo artroskopija ir neliela ķirurģiska procedūra, kas izraisa nelielas, pastāvīgas sāpes, un, kā norādīts tālāk, sāpes ātri izkļiedžas. Šis III fāzes pētījums tika izstrādāts kā prospektīvs paralēlo grupu, dubultakls, ar *placebo* kontrolēts fiksētās devas kombinācijas (2 tabletes, katra tablete satur 500 mg paracetamola un 150 mg ibuprofēna), tās atsevišķo aktīvo sastāvdaļu (1000 mg paracetamola vai 300 mg ibuprofēna) un *placebo* klīniskās efektivitātes un drošuma salīdzinājums 300 pacientiem, kuri cieš no vidēji smagām līdz smagām sāpēm pēc ceļa artroskopiskās operācijas.

Pētījums AFT –MX6 bija cits III fāzes, ar *placebo* kontrolēts, prospektīvs, nejaušināta iedalījuma, dubultakls, paralēlo grupu plānojuma pētījums ar drošuma apsekojumu 30. dienā. Pētījumā uzņēma 18 līdz 60 gadus vecus vīriešus un sievietes, kam tika ķirurģiski izoperēti vismaz divi iekaisuši trešie dzerokļiem. Primārais efektivitātes galauztādījums bija laikam pielāgota sāpju intensitātes atšķirību summa no bāzlīnijas 48 stundu laika periodā. Neregulāri trūkstošās vērtības tika noteiktas ar lineāro interpolāciju. Primārā galauztādījuma analizē tika ņemts vērā glābējzāļu patēriņš, nosakot VAS sāpju rādītāju pirms glābējzāļu lietošanas. Rezultāti liecina, ka kombinācija nodrošināja nozīmīgi lielāku sāpju samazinājumu nekā jebkura no aktīvajām sastāvdaļām atsevišķi ($p < 0,001$). Kombinācija nodrošināja nozīmīgi īsāku mediāno laiku līdz sajūtamam sāpju atvieglojumam nekā ibuprofēns un *placebo* ($p < 0,05$), bet salīdzinājumā ar paracetamolu atšķirība bija nenozīmīga.

CHMP dalībnieki pauda bažas par to, ka uzrādītais kombinācijas pārākums aprobežojas ar tikai vienu pēcooperāciju sāpju modeli (dzerokļu izraušanu), citā pivotālajā pētījumā netika uzrādīts pārākums attiecībā uz citu sāpju modeli (artroskopiju) un ka nav pieejami pierādījumi par pārākumu vieglu sāpju ārstēšanā. Netika arī rūpīgi atspoguļots salīdzinoši zemu ibuprofēna devu sniegtais ieguvums vidēji spēcīgu sāpju gadījumā.

CHMP ņēma vērā dalībnieku paustās bažas, bet piekrita, ka kopumā ir pierādīta kombinācijas efektivitāte īsā lietošanas periodā 3 dienas.

Klīniskais drošums

Paracetamols un ibuprofēns ir divas aktīvās sastāvdaļas ar pretsāpju iedarbību, tām ir ilgstoša klīniskās lietošanas vēsture un pierādīts drošums un laba panesamība maksimālajai ieteicamajai dienas devai. Ierosinātajā fiksētās devas kombinācijā izmantotais devu stiprums atbilstīgi ietilpst ieteicamo devu diapazonā, jo īpaši ibuprofēna deva.

Klīniskajos pētījumos ar fiksētās devas kombināciju arī netika minētas nekādas citas blakusparādības papildus tām, par kurām ir zināms saistībā ar paracetamola vai ibuprofēna atsevišķu lietošanu. Pieteikuma iesniedzējs arī norādīja, ka PADZ ziņojumos, kas aptver 89 miljonu tablešu lietojumu tirgū, nav ierosināti nekādi papildu vai neparedzēti riski. PADZ ietvertie dati par vecuma grupām un lietošanas veidiem nešaubīgi ir balstīti uz reālo tirgus pieredzi. Tāpēc fiksētās devas kombinācijas un paracetamola vai ibuprofēna atsevišķai ilgstošai lietošanai vajadzētu būt līdzīgam riska un ieguvumu profilam.

Turklāt pētījumā ar 1,2 miljonu pacientu lielu populāciju un mērķi novērtēt un salīdzināt konkrētu drošuma iznākumu risku pacientiem, kuriem parakstīta vienlaicīga ibuprofēna un paracetamola lietošana, un pacientiem, kuriem parakstīts ibuprofēns vai paracetamols atsevišķi, tika secināts, ka ibuprofēna un paracetamola vienlaicīga lietošana, šķiet, nemaina jau zināmo izmeklēto drošuma risku, ja salīdzina ar aktīvo sastāvdaļu atsevišķu lietošanu. Novērtētie drošuma iznākumi bija augšējā kuņģa un zarnu trakta notikumi, miokarda infarkts, insults, nieru mazspēja (izņemot hronisku), sastrēguma sirds mazspēja, tīša vai nejauša pārdozēšana, pašnāvnieciska uzvedība un mirstība. Jāsecina, ka izpētītie ibuprofēna un paracetamola vienlaicīgas lietošanas drošuma iznākumi sakrīta ar atsevišķi lietota paracetamola vai ibuprofēna salīdzinošajiem iznākumiem.

Ar paracetamola un ibuprofēna ilgstošu lietošanu saistītie nopietnie drošuma riski ir labi zināmi, un tie ir toksiska ietekme uz aknām, kuņģa čūlu veidošanās un kuņģa un zarnu trakta asiņošana, toksiska ietekme uz nierēm, ietekme uz sirdi, kardiovaskulārie un cerebrovaskulārie notikumi. Pieteikuma iesniedzējs ir nodrošinājis plašu pārskatu par drošuma datiem gan no iesniegtajiem pētījumiem, gan vispārējiem apkopotiem pētījumu datiem, tostarp par kombinācijas ietekmi uz gados vecākiem pacientiem. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza stratēģiju informācijas meklēšanai literatūras avotos. Pamatojoties uz pieteikuma iesniedzēja nodrošinātajiem klīniskajiem datiem, netika konstatētas nekādas jaunas drošuma problēmas. Blakusparādību biežums atbilst sagaidāmajam, un visbiežāk rodas kuņģa un zarnu trakta blakusparādības. Vēl svarīgāk, ka šī informācija atbilst pēcreģistrācijas pieredzei ar kombinācijas lietošanu gan visā pasaulē, gan ES dalībvalstīs. CHMP pieprasīja, lai visi brīdinājumi par paracetamola lietošanu, kas konkrēti attiecināmi uz tādu īpašo pacientu populāciju kā pacienti ar aknu un nieru darbības traucējumiem, tiktu saskaņoti ar esošajiem brīdinājumiem, kas iekļauti atsevišķo aktīvo sastāvdaļu zāļu informācijā, tādējādi nodrošinot pilnīgu informāciju par drošumu.

CHMP diskusijā dalībnieki pauda atšķirīgus viedokļus, kas lielākoties bija saistīti ar retu, bet nopietnu blakusparādību riska iespējamu paaugstināšanos pārliekas medikamentu lietošanas dēļ, neskaidrībām par dažām terapeitiskajām populācijām, to, ka sagaidāmie ieguvumi netiek uzskatīti par pietiekamiem, lai pieņemtu paaugstinātos riskus, un to, ka nav sniegti nekādi pierādījumi, kas pamatotu vajadzību pēc šādām zālēm vai to lietošanu pirmās rindas terapijā. CHMP ņēma vērā šos komentārus.

CHMP ņēma vērā šos komentārus un uzskatīja, ka, veicot papildu grozījumus zāļu informācijā, lai lietošanas ilgumu ierobežotu līdz maksimāli 3 dienām, un sniedzot papildu informāciju par īpašām pacientu populācijām, tostarp gados vecākiem pacientiem, šis fiksētās devas kombinācijas drošums kopumā būtu pieņemams tādai indikācijai kā vieglu līdz vidēji smagu sāpju īslaicīga simptomātiska ārstēšana.

Pamatojums izmantotajai fiksētās devas kombinācijas attiecībai

Pieteikuma iesniedzējs CHMP iesniedza pamatojumu vajadzībai pēc fiksētās devas kombinācijas akūtu sāpju īslaicīgai ārstēšanai.

Pirmkārt, par abām šajā fiksētās devas kombinācijā iekļautajām aktīvajām sastāvdaļām ir plaši publicētie un regulatīvie pierādījumi un ir ilgstoša pieredze attiecībā uz to efektivitāti un drošumu.

Otrkārt, ļoti nozīmīgs parametrs ir paracetamola un ibuprofēna attiecība (3,3:1), jo tā nosaka īpašu pievienoto iedarbību gan akūtu, gan hronisku sāpju modeļos, un, samazinot attiecību, šī iedarbība tiktu zaudēta. Ibuprofēns ir visdrošākais no NSPIL, tāpēc tā ir optimāla izvēle.

Treškārt, ir medicīniska vajadzība pēc jauna fiksētās devas kombinētā pretsāpju līdzekļa, kas nesatur opioīdu klases aktīvo sastāvdaļu akūtu sāpju mazināšanai. Tiek norādīts, ka ES plaši tiek pielietotas opioīdu zāļu kombinācijas. Dažādi ziņojumi liecina, ka kodeīna pievienošana parastiem opioīdus nesaturošiem pretsāpju līdzekļiem nodrošina lielāku sāpes atvieglojošo iedarbību, bet pasliktina panesamību un apdraud ieguvumu un riska attiecību. Turklāt ierosinātajā kombinācijā

nav mijiedarbības starp tās atsevišķo sastāvdaļu individuālajiem metabolisma ceļiem, un katrai no sastāvdaļām ir savs farmakoloģiskais ceļš.

Visbeidzot, attiecībā uz drošumu ir pamatojoši dati, lai izslēgtu jebkādu papildu nevēlamo ietekmi uz kuņģa eroziju un asiņošanu, ja paracetamolu pievieno ibuprofēnam attiecībā 3,3:1, un fiksētās devas kombinācija nodrošina pārāku efektivitāti nekā katra no tās atsevišķajām sastāvdaļām, bet neuzrāda panesamības/drošuma pasliktināšanos.

Fiksētās devas kombinācija novērš vajadzību pāriet uz opioīdu klases zālēm, kurām raksturīgi drošuma riski un atkarības veidošanās risks. Tas ir svarīgi, jo pieaug bažas par opioīdu, piemēram, kodeīna, drošumu, to lietojot papildus paracetamolam. Tāpēc ierosinātā kombinācija nodrošina ārstēšanas iespēju, kas ir alternatīva uz opioīdu bāzes veidotām kombinācijām. Svarīgi norādīt, ka prasītā indikācija ir īslaicīga (3 dienu) lietošana.

CHMP šo pieteikuma iesniedzēja pamatojumu par vajadzību pēc fiksētās devas kombinācijas akūtu sāpju īslaicīgai ārstēšanai atzina par pieņemamu vairāku iemeslu dēļ.

Risku pārvaldība

Šīs zāles daudzās ES valstīs jau ir reģistrētas decentralizētās procedūras pirmajā un otrajā posmā kā recepšu zāles.

Visi ar ilgstošu lietošanu saistītie riski ir identificēti kā bažas par drošumu pašreizējā riska pārvaldības plānā. Šie riski ir labi zināmi un tiek kontrolēti saskaņā ar parasto farmakovigilances praksi, kuru CHMP ir apstiprinājusi.

CHMP rekomendēja šīs fiksētās devas īslaicīgu lietošanu (ne ilgāk kā 3 dienas), un pieteikuma iesniedzējs to akceptēja. Attiecīgi tika sniegti norādījumi zāļu informācijas sadaļā par devām un iekļauti brīdinājumi par lietošanas ilgumu.

Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka lēmumu par ilgāku lietošanu, kas pārsniedz ieteikto trīs dienu periodu, drīkst pieņemt tikai veselības aprūpes speciālists, kuram jānodrošina racionāla un atbildīga zāļu lietošana, kurš ir izvērtējis ieguvumu un riska attiecību un novērtē pacienta stāvokli, lai noteiktu terapijas ietekmi, blakusparādības un nepieciešamību turpināt terapiju, un ilgstošai lietošanai jānotiek veselības aprūpes speciālista ciešā uzraudzībā. Tā kā ierosināto fiksētās devas kombināciju tiek ieteikts lietot ne ilgāk kā 3 dienas, ilgākas lietošanas iespējamība lielā mērā ir mazināta. Plašā lietošanas pieredze pēcreģistrācijas periodā valstīs ārpus ES liecina, ka ilgākas lietošanas iespējamība visdrīzāk netiek realizēta. Tāpēc šāda iespējamība praktiski neietekmē zāļu ieguvuma un riska attiecību.

Attiecībā uz iespējamību zāles lietot bez veselības aprūpes speciālista uzraudzības potenciāls papildu riska mazināšanas pasākums būtu zāļu iepakojuma izmēra ierobežošana, lai nepārsniegtu maksimālo ieteicamo dienas devu 3000/900 mg paracetamola/ibuprofēna (6 tabletes) maksimāli trīs dienu periodam.

Ir iesniegts šiem ieteikumiem atbilstošs riska pārvaldības plāns.

Ieguvumu un riska novērtējums

Paracetamols un ibuprofēns ir divas aktīvās sastāvdaļas ar pretsāpju iedarbību, tām ir ilgstoša klīniskās lietošanas vēsture un pierādīts drošums un laba panesamība maksimālajai ieteicamajai dienas devai. Ierosinātajā fiksētās devas kombinācijā izmantotais devu stiprums atbilstīgi ietilpst ieteicamo devu diapazonā, jo īpaši ibuprofēna deva.

Izvērtēšanas procesā fiksētās devas kombinācijas pārākā efektivitāte tika salīdzināta ar katras aktīvās sastāvdaļas atsevišķu lietošanu. Pētījumā AFT-MX-1 iegūtos datus apstiprina dati no liela III fāzes efektivitātes pētījuma AFT-MX-6. Pētījuma AFT-MX-6 rezultāti atbilst rezultātiem no

pētījuma AFT-MX-1, kas faktiski apstiprina pētījumā AFT-MX-1 gūto rezultātu validitāti. Lai gan VAS novērtējumi par sāpēm netika ziņoti sistemātiskā veidā, sāpju ilgums, kura laikā pētāmās personas vērtēja sāpju intensitāti, visās grupās bija līdzīgs, tāpēc ir iespējams veikt standartizētu salīdzināšanu.

Attiecībā uz šīs fiksētās devas kombinācijas drošumu pēc klīniskajos pētījumos iegūto datu, kā arī PADZ izvērtēšanas un informācijas vērienīgas meklēšanas publicētajos literatūras avotos tika secināts, ka sagaidāms, ka ibuprofēna un paracetamola vienlaicīga lietošana radīs tādas drošuma iznākumus, par kādiem jau ir zināms saistībā ar aktīvo sastāvdaļu atsevišķu lietošanu. Novērtētie drošuma iznākumi bija augšējā kuņģa un zarnu trakta notikumi, miokarda infarkts, insults, nieru mazspēja (izņemot hronisku), sastrēguma sirds mazspēja, tīša vai nejauša pārdozēšana, pašnāvnieciska uzvedība un mirstība. Salīdzinot agrākos lietotājus un lietotājus, kuri pašlaik vienlaikus lieto paracetamolu un ibuprofēnu, attiecībā uz lielāko daļu drošuma parametru relatīvie rādītāji bija līdzīgi kā personām, kuras pašlaik lieto ibuprofēnu un paracetamolu atsevišķi. Jāsecina, ka ibuprofēna un paracetamola vienlaicīga lietošana, šķiet, nemaina izpētīto drošības iznākumu zināmo risku, salīdzinot ar paracetamola vai ibuprofēna atsevišķu lietošanu.

CHMP izvērtēja pieejamos datus un papildu datus no literatūras avotiem, kas pamato šādas kombinācijas lietošanu sāpju īslaicīgai ārstēšanai. Kopumā dati apliecināja, ka paracetamola un ibuprofēna kombinācijas lietošana norādītajās devās paredzētajā indikācijā, lietošanas ilgumā un populācijā, tostarp gados vecākiem pacientiem, ir droša un efektīva. Īpaši jāuzsver, ka šī kombinācija neizraisa opioīdu neatbilstošas un ļaunprātīgas lietošanas risku. Ja nebūtu šādas fiksētās devas kombinācijas, tās vietā kā glābšanas līdzeklis sāpju gadījumā būtu jālieto opioīdi. Fiksētās devas kombinācijas lietošana gan pacientiem, gan ārstiem ļaus novilcināt brīdi, kad jāuzsāk opioīdu saturošu zāļu lietošana.

CHMP arī ieteica šo fiksētās devas kombināciju lietot īslaicīgi (ne ilgāk kā 3 dienas). Tika sniegti norādījumi zāļu informācijas sadaļā par devām un iekļauti brīdinājumi par lietošanas ilgumu.

Kopējā ieguvumu un riska attiecība

Ņemot vērā visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus, CHMP uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība ir atbilstoši pierādīta. CHMP atzina, ka paracetamola/ibuprofēna 500 mg/150 mg apvalkoto tablešu un sinonīmisko nosaukumu fiksētās devas kombinēto zāļu ieguvumu un riska attiecība ir uzskatāma par labvēlīgu, ja zāles lieto saskaņā ar zāļu informācijā sniegtajiem nosacījumiem.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- komiteja izskatīja paziņojumu par Apvienotās Karalistes ierosināto pārskatīšanas procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktam, jo Francija, Nīderlande, Spānija un Vācija uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības piešķiršana radītu potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- komiteja izskatīja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus, kas pamato paracetamola/ibuprofēna 500 mg/150 mg apvalkoto tablešu un sinonīmisko nosaukumu fiksētās devas kombinēto zāļu efektivitāti vieglu līdz vidēji smagu sāpju īslaicīgā simptomātiskā ārstēšanā;

- komiteja uzskata, ka pieejamie dati pamato paracetamola/ibuprofēna 500 mg/150 mg apvalkoto tablešu un sinonīmisko nosaukumu fiksētās devas kombinēto zāļu efektivitāti vieglu līdz vidēji smagu sāpju īslaicīgā simptomātiskā ārstēšanā;
- komiteja arī uzskata, ka šajā sakarībā ierosinātajā zāļu informācijā un atjauninātajā riska pārvaldības plānā ir iekļauta pietiekama informācija, lai mazinātu risku zāles lietot ilgāk par ieteikto lietošanas ilgumu maksimāli 3 dienas. Līdztekus tika nostiprināta drošuma informācija par īpašām pacientu populācijām, tostarp gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem, lai atspoguļotu brīdinājumus saistībā ar aktīvo sastāvdaļu atsevišķu lietošanu;
- komitejas vairākums secināja, ka šīm zālēm ir labvēlīga ieguvumu un riska attiecība vieglu līdz vidēji smagu sāpju īslaicīgā simptomātiskā ārstēšanā.

Ņemot vērā iepriekš izklāstītos apsvērumus, *CHMP* vairākums ieteica piešķirt reģistrācijas apliecību, saistībā ar kuru tika izdarīti grozījumi zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā pēc pēdējās versijas saņemšanas III pielikumā minētās koordinācijas grupas procedūras laikā attiecībā uz paracetamola/ibuprofēna 500 mg/150 mg apvalkotajām tabletēm un sinonīmisko nosaukumu fiksētās devas kombinētajām zālēm. (sk. I pielikumu.)