

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Ibuprofen ist ein nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR), das zur Linderung von Entzündungen, Schmerzen und Fieber angewendet wird. Das Arzneimittel wird häufig angewendet und ist weitläufig rezeptfrei erhältlich, typischerweise in Dosierungen von ≤ 1200 mg täglich, zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen wie Schmerzen, Fieber, rheumatischen Erkrankungen und leichte Beschwerden. Ibuprofen wird auch zur chronischen Behandlung rheumatischer Erkrankungen wie z. B. Osteoarthritis (typischerweise in Dosierungen über 1200 mg pro Tag) verschrieben.

Ibuprofen enthält gleiche Mengen an R-(-)-Ibuprofen und S-(+)-Ibuprofen. Da die entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung vom S-(+)-Enantiomer und nicht vom R-(-)-Enantiomer ausgeht, ist Dexibuprofen, das nur S-(+)-Ibuprofen enthält, ebenfalls als Arzneimittel erhältlich. Die zugelassenen Indikationen für Dexibuprofen sind mit denen für Ibuprofen vergleichbar.

Das kardiovaskuläre (KV-)Risiko von NSAR, einschließlich Ibuprofen, wurde in den letzten Jahren sorgfältig überprüft. In einer früheren Überprüfung im Jahr 2006 kam man zu dem Schluss, dass NSAR als Arzneimittelklasse mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse einhergeht, obwohl man das Risiko bei selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern (COX-2-Hemmern; auch „Coxibe“ genannt) höher einstufte. Daten aus klinischen Studien zu diesem Zeitpunkt legten nahe, dass Ibuprofen in einer hohen Dosierung (2400 mg pro Tag) möglicherweise mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in Zusammenhang steht. Epidemiologische Studien im Allgemeinen wiesen nicht darauf hin, dass Ibuprofen in niedrigen Dosierungen (≤ 1200 mg pro Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse, insbesondere Myokardinfarkt (MI), einhergeht¹.

In einer weiteren Beurteilung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) im Jahr 2012 wurden alle bis zu diesem Zeitpunkt veröffentlichten Daten aus epidemiologischen Studien, Metaanalysen von klinischen Studien und Beobachtungsstudien sowie die Ergebnisse des von der Europäischen Kommission im Rahmen des Siebten Rahmenprogramms finanzierten Forschungsprojekts „Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs“ (Sicherheit nicht steroidaler Antirheumatika; SOS) berücksichtigt. Basierend auf den verfügbaren Daten kam man in dieser Überprüfung im Einklang mit früheren Ergebnissen zu dem Schluss, dass Ibuprofen in hoher Dosierung möglicherweise mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse einhergeht, und dass Ibuprofen in niedriger Dosierung nicht konsistent mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist².

Seit der Überprüfung im Jahr 2012 hat die „Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration“ Ergebnisse aus einer groß angelegten Metaanalyse von mehr als 600 randomisierten klinischen Studien veröffentlicht. Die Ergebnisse legen nahe, dass das kardiovaskuläre Risiko im Zusammenhang mit einer hohen Ibuprofen-Dosis (2400 mg) möglicherweise mit dem von COX-2-Hemmern vergleichbar ist³.

Angesichts der oben angeführten Tatsachen und in Anbetracht der weitverbreiteten Anwendung von Ibuprofen argumentierte das Vereinigte Königreich, dass es im Interesse der Europäischen Union sei,

1 Informationen zur Überprüfung aus dem Jahr 2006 können unter folgendem Link eingesehen werden (auf Englisch): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf

2 Informationen zur Überprüfung aus dem Jahr 2012 können unter folgendem Link eingesehen werden (auf Englisch): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

3 Auswirkungen von nicht steroidalen Antirheumatika auf das Gefäßsystem und den oberen Gastrointestinaltrakt: Metaanalysen von Daten individueller Teilnehmer an randomisierten Studien. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. The Lancet – 30. Mai 2013

eine Befassung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) im Hinblick auf Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltende Produkte zur systemischen Anwendung einzuleiten und den PRAC zu bitten, seine Empfehlungen gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG bezüglich der Frage auszusprechen, ob die neuen Daten über das Risiko für thrombotische Ereignisse bei Anwendung hoher Dosierungen (Dosierungen von mindestens 2400 mg pro Tag) bei Erwachsenen sowie die neuen Daten zu Wechselwirkungen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure etwaige Aktualisierungen der Hinweise an medizinisches Fachpersonal und Patienten, einschließlich Warnhinweise oder Kontraindikationen, wie sie in der aktuellen Produktinformation von Ibuprofen beschrieben sind, erforderlich machen, oder ob etwaige weitere regulatorische Maßnahmen vonnöten sind.

Der Geltungsbereich des Verfahrens umfasste (racemisches) Ibuprofen und Dexibuprofen (S-(+)-Ibuprofen) enthaltende Arzneimittel. Obwohl die Datenlage hinsichtlich der Risiken arterieller thrombotischer Ereignisse im Zusammenhang mit Dexibuprofen oder im Hinblick auf eine mögliche Wechselwirkung zwischen Dexibuprofen und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure äußerst begrenzt ist, ist es realistisch, davon auszugehen, dass Dexibuprofen vergleichbare Risiken aufweist wie (racemisches) Ibuprofen; aus diesem Grund war es in den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens eingeschlossen.

Der Geltungsbereich des Befassungsverfahrens umfasste nur systemische Formulierungen (z. B. orale Formulierungen, rektale Präparate), schloss jedoch keine Produkte ein, die nur zur Anwendung bei Kindern zugelassen waren oder bei denen es sich um topische Präparate mit lokaler Wirkung und niedriger systemischer Resorption handelte (z. B. Cremes, Gels, Sprays, Vaginal- oder Augenpräparate).

Den Ergebnissen der Netzwerk-Metaanalyse der CNT Collaboration, die zum Teil der Grund für diese Überprüfung waren, ist zu entnehmen, dass hohe Ibuprofen-Dosen (2400 mg/Tag) die Inzidenz von schwerwiegenden koronaren Ereignissen (Myokardinfarkt (MI) oder Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit [KHK]) signifikant erhöhte, nicht jedoch die Inzidenz von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen (nicht tödlicher Myokardinfarkt, Herztod, Myokardinfarkt oder Tod aufgrund KHK, nicht tödlicher Schlaganfall, Tod aufgrund Schlaganfall, Schlaganfall jeglichen Schweregrades oder sonstiger vaskulärer Tod). Die angepasste relative Rate für Ibuprofen vs. Placebo für schwerwiegende koronare Ereignisse und schwerwiegende vaskuläre Ereignisse betrug 2,22 (1,10-4,48) bzw. 1,44 (0,89-2,33). Im Vergleich Coxib vs. Ibuprofen fielen die relativen Raten sowohl hinsichtlich schwerwiegender koronarer Ereignisse als auch schwerwiegender vaskulärer Ereignisse zugunsten von Coxiben aus (d. h. leicht erhöhtes Risiko in der Ibuprofengruppe im Vergleich zur Coxibe-Gruppe); dies war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die erste Prüfung der Netzwerk-Metaanalysen der CNT Collaboration durch den PRAC warf einige wichtige Fragen bezüglich der statistischen Methodik auf und man war der Ansicht, dass diese die Interpretation der Ergebnisse einschränkt, insbesondere in Bezug auf die traditionellen NSARs (tNSAR), einschließlich Ibuprofen. Aus diesem Grund wurden weitere Präzisierungen von der CNT Collaboration in Bezug auf die Anwendung indirekter Vergleiche für tNSAR, die Handhabung von Studien, in denen keine Ereignisse beobachtet wurden, sowie unterdurchschnittlich kurze Nachbeobachtungszeiträume bei Studien über Ibuprofen, die eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Ibuprofen zur Folge haben könnten, angefordert.

In den Antworten der CNT Collaboration auf die Fragen des PRAC sicherte man zu, dass es unwahrscheinlich sei, dass Studien, in denen keine Ergebnisse beobachtet wurden, sowie mögliche ungleich verteilte Randomisierungen zu einer signifikanten Verzerrung der Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse zugunsten von Ibuprofen geführt haben. In den Antworten bekräftigte man ferner, dass die Datenlage über direkte Vergleiche von Ibuprofen und Placebo im Rahmen von randomisierten

Studien sehr beschränkt sei und dass sich die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse vorwiegend aus Studien ableiten, die Coxibe direkt mit Ibuprofen verglichen. Der PRAC war der Ansicht, dass es aufgrund dieses Umstands schwierig ist, das Ausmaß etwaiger durch Unterschiede hinsichtlich des Studienkollektivs und der Dauer der Studien verursachter Verzerrungen zu beurteilen.

Außerdem argumentierte man in den Antworten der CNT Collaboration, dass die Studien, in denen Ibuprofen mit Placebo verglichen wurde, von kürzerer Dauer waren als die Studien zum Vergleich von Ibuprofen mit Coxiben und dass daher die Möglichkeit einer künstlichen Überbewertung des Behandlungseffekts besteht, wenn die Studien zum Vergleich von Ibuprofen mit Placebo in die Netzwerk-Metaanalyse aufgenommen werden. Die Daten aus den Studien zum Vergleich von Ibuprofen und Placebo sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich des Risikos zu ziehen.

Angesichts der ausstehenden Ungewissheiten bezüglich des Ausmaßes der möglichen Verzerrungen in der Netzwerk-Metaanalyse und des Mangels an verfügbaren Informationen zum direkten Vergleich von Ibuprofen mit Placebo war der PRAC der Ansicht, dass alle aus dieser Metaanalyse abgeleiteten Schlussfolgerungen hinsichtlich des KV-Risikos von Ibuprofen auf den Ergebnissen von Studien basieren sollten, die Ibuprofen mit Coxiben vergleichen, und nicht auf den indirekten Vergleichen aus den Netzwerk-Metaanalysen.

Insgesamt war der PRAC der Ansicht, dass die Daten aus den Studien zum Vergleich von Coxib und Ibuprofen nahelegen, dass das KV-Risiko einer hohen Ibuprofen-Dosis möglicherweise mit dem von Coxiben vergleichbar ist.

Die Empfehlung des PRAC stützte sich auf verschiedene weitere Datenquellen, u. a. die vorliegenden Daten aus früheren Überprüfungen, klinische Studien, die publizierte Literatur sowie von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen (MAHs) von Ibuprofen bzw. Dexibuprofen enthaltenden Arzneimitteln vorgelegte Daten.

Der PRAC war der Ansicht, dass die Daten aus klinischen Studien nahelegen, dass hohe tägliche Dosierungen von Ibuprofen (2400 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (MI, Schlaganfall) einhergehen, das möglicherweise mit dem Risiko im Zusammenhang mit Coxiben oder Diclofenac vergleichbar ist. Die Prüfung der aktualisierten epidemiologischen Daten bestätigt die Ergebnisse der vorherigen Prüfungen der EU und legt nicht nahe, dass Ibuprofen in niedrigen Dosierungen (\leq 1200 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist.

Der PRAC merkte an, dass keine bzw. nur begrenzte Daten zu dem Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse im Zusammenhang mit Ibuprofen in Dosierungen von 1200 mg bis 2400 mg täglich vorliegen und daher nicht exakt bestimmt werden kann, wie sich das Risiko über diesen Dosisbereich hinweg verändert. Der PRAC hielt jedoch bei steigender Dosis im Bereich von 1200 mg bis 2400 mg täglich eine dosisabhängige Zunahme des Risikos für wahrscheinlich.

Die Auswirkungen der Dauer der Behandlung mit Ibuprofen auf das kardiovaskuläre Risiko wurden bis dato nicht eingehend untersucht und sind daher unklar.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist das kardiovaskuläre Risiko möglicherweise höher; in dieser Patientenpopulation sollten hohe Ibuprofen-Dosen vermieden werden. Gleichermaßen sollten Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen keine hohen Tagesdosen empfohlen werden.

Der PRAC war der Ansicht, dass die aktuelle Produktinformation Ibuprofen enthaltender Arzneimittel im Allgemeinen bereits aussagekräftige Informationen hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos enthält. Die Informationen über die Anwendung von hohen Ibuprofen-Dosen bei bestimmten Populationen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und/oder Risikofaktoren für arterielle thrombotische Ereignisse

rechtfertigen jedoch weitere Präzisierungen; daher sollten die Abschnitte 4.4 und 4.8 aktualisiert werden.

Obwohl in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko von Dexibuprofen keine spezifischen Daten vorliegen, ist von einem ähnlichen kardiovaskulären Risiko auszugehen wie bei hoch dosiertem Ibuprofen, wenn Dexibuprofen in äquipotenten Dosierungen angewendet wird. Die von den MAHs eingereichten Daten stützten weitgehend die Definition, dass 50 % von hoch dosiertem Dexibuprofen 100 % von hoch dosiertem Ibuprofen entsprechen (in anderen Worten: Dexibuprofen ist in gleicher Dosierung doppelt so wirksam wie Ibuprofen). Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Dexibuprofen auf die gleiche Weise geändert werden sollte wie die Produktinformation von Ibuprofen.

Im Hinblick auf die Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und Acetylsalicylsäure war der PRAC der Ansicht, dass neue pharmakodynamische und epidemiologische Daten zur Untersuchung einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und Acetylsalicylsäure mit den Schlussfolgerungen der vorherigen EU-weiten Überprüfung dieses Themas im Einklang stehen – diese besagen, dass pharmakodynamische Studien zwar zeigen, dass Ibuprofen die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Verabreichung hemmt, die klinischen Auswirkungen einer derartigen Wechselwirkung jedoch nach wie vor unklar sind. Der PRAC kam außerdem zu dem Schluss, dass nicht auszuschließen sei, dass die regelmäßige und langfristige Anwendung von Ibuprofen möglicherweise die kardioprotektive Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduziert.

Der PRAC war der Ansicht, dass die Abschnitte 4.5 und 5.1 aktualisiert werden sollten, um die aktuellen Daten zu der potenziellen klinischen Auswirkung der pharmakodynamischen Wechselwirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure widerzuspiegeln.

Die verfügbaren Daten zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen Dexibuprofen und Acetylsalicylsäure sind begrenzt. Die Ergebnisse einer einzelnen, von einem der MAHs als Antwort auf die Fragen des PRAC eingereichten pharmakodynamischen Studie legen jedoch nahe, dass Dexibuprofen *ex vivo* auch die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure reduziert. Der PRAC war der Ansicht, dass alle Aktualisierungen der Produktinformation von Ibuprofen auch an der Produktinformation von Dexibuprofen vorgenommen werden sollten, unter Berücksichtigung aller Dexibuprofen-spezifischen Details, wie z. B. äquipotente Dosis.

Die Empfehlung bezüglich einer Aktualisierung der Produktinformation sollte für alle Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltenden Arzneimittel gelten, unabhängig von der empfohlenen Tageshöchstdosis.

Unter Berücksichtigung aller vorstehenden Punkte kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltende Arzneimittel (systemische Formulierungen) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Gesamtschlussfolgerung und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltende Arzneimittel (systemische Formulierungen).

- Der PRAC prüfte die Gesamtheit der hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos von Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltenden Arzneimitteln und in Bezug auf die potenzielle Wechselwirkung zwischen Ibuprofen/Dexibuprofen und Acetylsalicylsäure vorliegenden Daten und berücksichtigte die Schlussfolgerungen vorangegangener Überprüfungen, die Einreichungen von Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sowie zusätzliche Daten von unabhängigen Forschern.
- Hinsichtlich des Risikos arterieller thrombotischer Ereignisse im Zusammenhang mit Ibuprofen berücksichtigte der PRAC, dass die bis dato verfügbaren Daten aus randomisierten klinischen Studien, Beobachtungsstudien und einzelnen epidemiologischen Studien, einschließlich Metaanalysen von diesen, die These stützen, dass Ibuprofen in hohen Dosierungen (2400 mg oder mehr pro Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert ist. Es wurde die Beobachtung gemacht, dass dieses Risiko möglicherweise mit dem im Zusammenhang mit selektiven COX-2-Hemmern vergleichbar ist. Die verfügbaren Daten lassen nicht darauf schließen, dass Ibuprofen bei niedriger Dosierung (höchstens 1200 mg pro Tag) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse einhergeht.
- Der PRAC berücksichtigte, dass, obwohl in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko von Dexibuprofen keine spezifischen Daten vorliegen, von einem ähnlichen kardiovaskulären Risiko auszugehen ist wie bei hoch dosiertem Ibuprofen, wenn Dexibuprofen in äquipotenten Dosierungen angewendet wird.
- Der PRAC berücksichtigte weiter, dass die bis heute verfügbaren Studien zur Pharmakodynamik im Hinblick auf die Wechselwirkung zwischen Ibuprofen/Dexibuprofen und Acetylsalicylsäure zeigen, dass Ibuprofen/Dexibuprofen die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Verabreichung hemmen. Die bis dato verfügbaren epidemiologischen Daten zeigen zwar keine klinisch signifikante Wechselwirkung, jedoch ist nicht auszuschließen, dass die regelmäßige und langfristige Anwendung von Ibuprofen möglicherweise den kardioprotektiven Effekt von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduziert.
- Der PRAC berücksichtigte, dass die aktuelle Produktinformation von Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltenden Arzneimitteln im Allgemeinen bereits aussagekräftige Informationen hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos und der pharmakodynamischen Wechselwirkung mit Acetylsalicylsäure enthält. Der PRAC kam jedoch zu dem Schluss, dass die Informationen über die Risiken im Zusammenhang mit hohen Ibuprofen-/Dexibuprofen-Dosen in bestimmten Patientenpopulationen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Risikofaktoren für arterielle thrombotische Ereignisse eine weitere Präzisierung sowie die Aufnahme weiterer Informationen zu den potenziellen klinischen Auswirkungen der pharmakodynamischen Wechselwirkung bei gleichzeitiger Einnahme mit Acetylsalicylsäure rechtfertigen –

kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltende Arzneimittel (systemische Formulierungen) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Der PRAC empfahl daher die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I genannten Arzneimittel, für welche die Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind.

Vereinbarung der CMDh

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 10. April 2015 gemäß Artikel 107k Absatz 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC im Großen und Ganzen zu und auch der Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltenden Arzneimitteln (systemische Formulierungen), wie in Anhang III dargelegt.

Der Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung ist in Anhang IV aufgeführt.