

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

L'ibuprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) usato per ridurre infiammazione, dolore e febbre. È un medicinale di uso comune che si può ottenere senza prescrizione medica, tipicamente a dosi giornaliere di  $\leq 1\ 200$  mg, per il trattamento di una serie di disturbi tra cui dolore, febbre, affezioni reumatiche e disturbi minori. L'ibuprofene viene prescritto anche per il trattamento cronico di patologie reumatiche come l'osteoartrite (tipicamente con dosi giornaliere che superano i 1 200 mg).

L'ibuprofene contiene R(-)-ibuprofene e S(+)-ibuprofene in parti uguali. Poiché è l'S(+)-enantiomero, e non l'R(-)-enantiomero, a conferire l'attività antinfiammatoria e analgesica, è disponibile come prodotto medicinale anche il dexibuprofene, che contiene solo S(+)-ibuprofene. Le indicazioni approvate per il dexibuprofene sono simili a quelle per l'ibuprofene.

Negli ultimi anni il rischio cardiovascolare associato all'assunzione di FANS, incluso l'ibuprofene, è stato tenuto sotto stretta osservazione. Secondo un precedente esame condotto nel 2006, la classe dei FANS era associata a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi, benché tale rischio fosse considerato maggiore per gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2) (noti anche come coxib). I dati degli studi clinici al tempo suggerivano che una dose elevata (2 400 mg al giorno) di ibuprofene poteva essere associata a un rischio maggiore di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). Nel complesso, secondo gli studi epidemiologici dosi ridotte ( $\leq 1\ 200$  mg al giorno) di ibuprofene non erano associate a un maggiore rischio di eventi trombotici arteriosi, in particolare infarto del miocardio<sup>1</sup>.

Un'altra valutazione, condotta dal CHMP nel 2012, ha preso in esame tutti i dati disponibili pubblicati sino ad ora derivanti da studi epidemiologici, meta-analisi di studi clinici e studi osservazionali, nonché i risultati del progetto di ricerca "safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs" (SOS, sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei), finanziato dalla Commissione europea nell'ambito del settimo programma quadro. Sulla base dei dati a disposizione, l'esame ha portato a una conclusione in linea con le valutazioni precedenti, secondo cui dosi elevate di ibuprofene possono essere associate a un rischio maggiore di eventi trombotici arteriosi, mentre non è possibile associare regolarmente tali eventi all'uso di ibuprofene a dosi basse<sup>2</sup>.

Dall'esame del 2012, il gruppo di collaborazione CNT (Coxib and traditional NSAID Trialists, relativo a studi su coxib e FANS tradizionali) ha pubblicato i risultati di una vasta meta-analisi di oltre 600 studi clinici randomizzati. I risultati suggerivano che il rischio cardiovascolare con una dose elevata di ibuprofene (2 400 mg) potesse anche essere simile a quello associato agli inibitori della COX-2<sup>3</sup>.

Alla luce di quanto esposto e dell'uso diffuso di ibuprofene, il Regno Unito ha ritenuto che fosse interesse dell'Unione sottoporre al PRAC i prodotti per uso sistemico contenenti ibuprofene e dexibuprofene e chiedere che questo fornisca una raccomandazione, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, sull'eventuale necessità di altre misure di regolamentazione oppure in merito all'esigenza di aggiornare i professionisti in ambito sanitario e i pazienti sui nuovi dati relativi al rischio di eventi trombotici associato all'uso di ibuprofene negli adulti a dosi elevate, dosi giornaliere pari o

---

1 Le informazioni sull'esame condotto nel 2006 sono reperibili al seguente indirizzo:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf)

2 Le informazioni sull'esame condotto nel 2012 sono reperibili al seguente indirizzo:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf)

3 "Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials", Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, *The Lancet* - 30 maggio 2013.

superiori a 2 400 mg, e sui nuovi dati relativi all'interazione con basse dosi di acido acetilsalicilico, incluse avvertenze o controindicazioni come espresse nelle attuali informazioni sul prodotto dell'ibuprofene.

L'ambito della procedura includeva i prodotti medicinali contenenti ibuprofene (racemico) e dexibuprofene (S(+)-ibuprofene). Nonostante la scarsità di dati disponibili relativi ai rischi trombotici arteriosi del dexibuprofene o a una possibile interazione tra quest'ultimo e l'acido acetilsalicilico a dosi ridotte, è ragionevole ritenere che il dexibuprofene presenti rischi simili a quelli dell'ibuprofene (racemico) ed è stato pertanto incluso nell'ambito di questa procedura di rinvio.

L'ambito della procedura di rinvio comprendeva soltanto formulazioni sistemiche (ad esempio formulazioni orali, preparazioni rettali), ma non i prodotti autorizzati esclusivamente per l'uso pediatrico o le preparazioni topiche intese ad uso locale con basso assorbimento sistemico (ad esempio creme, gel, spray, preparazioni vaginali e oftalmiche).

Secondo i risultati della meta-analisi della rete del gruppo CNT che ha parzialmente determinato il presente esame, dosi elevate di ibuprofene (2 400 mg al giorno) aumentavano in maniera significativa i principali episodi coronarici - MCE, major coronary events - (decessi dovuti a infarto del miocardio o cardiopatie coronariche), ma non i principali eventi vascolari - MVE, major vascular events - (infarto del miocardio non fatale, decesso coronarico, decessi dovuti a infarto del miocardio o cardiopatie coronariche, ictus non fatale, decesso dovuto a ictus, qualsiasi ictus e altro decesso vascolare). Il rapporto dei tassi corretto tra ibuprofene e placebo per MCE e MVE era rispettivamente pari a 2,22 (1,10-4,48) e 1,44 (0,89-2,33). Nei confronti tra coxib e ibuprofene i rapporti dei tassi favorivano i coxib per MCE e MVE (ossia un rischio leggermente maggiore con l'ibuprofene rispetto al gruppo dei coxib), ma non erano statisticamente rilevanti.

Nella considerazione iniziale del PRAC sulle meta-analisi condotte dalla rete CNT sono state sollevate alcune importanti obiezioni circa la metodologia statistica, che si è ritenuto limitasse l'interpretazione dei risultati in particolare per i FANS tradizionali, incluso l'ibuprofene. Di conseguenza sono stati chiesti ulteriori chiarimenti al gruppo CNT sull'uso di confronti indiretti per i FANS tradizionali, la gestione di studi con zero eventi e un follow-up più breve della media per gli studi sull'ibuprofene che potevano creare una distorsione da sovrastima dei risultati per l'ibuprofene.

Le risposte del gruppo CNT alle obiezioni del PRAC hanno confermato che è improbabile che gli studi con zero eventi e una possibile randomizzazione disuguale abbiano comportato una distorsione significativa dei risultati della meta-analisi per l'ibuprofene condotta dalla rete. Le risposte hanno anche confermato l'esistenza di pochissime prove randomizzate che mettono direttamente a confronto ibuprofene e placebo e che i risultati della meta-analisi condotta dalla rete derivano principalmente da studi che hanno messo direttamente a confronto coxib e ibuprofene. Secondo l'opinione del PRAC ciò rende difficile giudicare l'entità delle distorsioni che possono essere state introdotte da qualsiasi differenza in termini di popolazione oggetto dello studio e durata dello stesso.

Le risposte del gruppo CNT hanno anche confermato che gli studi di confronto tra ibuprofene e placebo erano più brevi rispetto a quelli riguardanti ibuprofene e coxib e vi è pertanto la possibilità che l'introduzione dei primi nella meta-analisi condotta dalla rete gonfi l'effetto del trattamento. I dati derivanti dagli studi di confronto tra ibuprofene e placebo sono troppo limitati per pervenire a qualsiasi conclusione sul rischio.

Viste le notevoli incertezze circa l'entità delle potenziali distorsioni nella meta-analisi condotta dalla rete e le scarse informazioni disponibili su un confronto diretto tra ibuprofene e placebo, secondo il PRAC qualsiasi conclusione tratta da questa meta-analisi sulla gravità del rischio cardiovascolare dell'ibuprofene dovrebbe basarsi sui risultati degli studi di confronto tra ibuprofene e coxib e non sui confronti indiretti derivati dalla meta-analisi condotta dalla rete.

Nel complesso, secondo il PRAC i dati degli studi di confronto tra coxib e ibuprofene indicano che i rischi cardiovascolari dell'ibuprofene a dosi elevate possono essere simili a quelli per i coxib.

Diverse altre fonti di dati hanno contribuito alla raccomandazione del PRAC, tra cui i dati disponibili di precedenti esami, studi clinici, la letteratura pubblicata, nonché i dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti medicinali contenenti ibuprofene o dexibuprofene.

Secondo il PRAC, i dati degli studi clinici suggeriscono che dosi giornaliere elevate di ibuprofene (2 400 mg al giorno) sono associate a un rischio maggiore di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus), che può essere simile a quello osservato con coxib o diclofenac. L'esame dei dati epidemiologici aggiornati conferma i risultati dei precedenti esami a cura dell'UE e non suggerisce un'associazione tra l'assunzione di ibuprofene a basse dosi ( $\leq 1\ 200$  mg al giorno) e un rischio maggiore di eventi cardiovascolari.

Il PRAC ha osservato che i dati sul rischio trombotico arterioso dell'ibuprofene a dosi giornaliere comprese tra i 1 200 mg e i 2 400 mg sono scarsi o inesistenti e non è pertanto possibile stabilire esattamente la variazione del rischio in questo intervallo di dosaggio. Tuttavia, il PRAC ha ritenuto che un aumento dose-dipendente del rischio sia probabile con l'aumento delle dosi giornaliere tra 1 200 mg e 2 400 mg.

L'effetto della durata del trattamento con ibuprofene sul rischio cardiovascolare non è stato studiato approfonditamente ed è pertanto incerto.

Il rischio cardiovascolare può essere maggiore per i pazienti affetti da malattie cardiovascolari e in questa popolazione dovrebbero essere evitate dosi elevate di ibuprofene. Analogamente, non si dovrebbero consigliare dosi giornaliere elevate a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

Il PRAC ha ritenuto che, in linea generale, le attuali informazioni sul prodotto dei farmaci contenenti ibuprofene riportino già informazioni significative in merito ai rischi cardiovascolari. Tuttavia, le informazioni sull'uso di dosi elevate di ibuprofene in alcune popolazioni con malattie cardiovascolari e/o fattori di rischio per eventi trombotici arteriosi preesistenti meritano ulteriori chiarimenti; pertanto, le sezioni 4.4 e 4.8 dovrebbero essere aggiornate.

Benché non vi siano dati specifici relativi al rischio cardiovascolare del dexibuprofene, quando viene usato a dosi equipotenti si può prevedere un rischio simile a una dose elevata di ibuprofene. I dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno ampiamente sostenuto la definizione della dose elevata di dexibuprofene come pari al 50% della dose elevata di ibuprofene. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto del dexibuprofene dovrebbero essere modificate analogamente alle informazioni sul prodotto dell'ibuprofene.

Per quanto riguarda l'interazione tra ibuprofene e acido acetilsalicilico, secondo il PRAC i nuovi dati farmacodinamici ed epidemiologici che indagano una possibile interazione tra le due sostanze sono coerenti con le conclusioni del precedente esame condotto su scala europea in merito a tale questione: mentre gli studi farmacodinamici mostrano che l'ibuprofene inibisce l'effetto antiaggregante dell'acido acetilsalicilico quando somministrati contemporaneamente, le implicazioni cliniche di una tale interazione sono tuttora incerte. Il PRAC ha inoltre concluso che non si può escludere che un uso regolare e a lungo termine di ibuprofene sia in grado di ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi.

Secondo il PRAC dovrebbero essere aggiornate le sezioni 4.5 e 5.1, per riflettere gli attuali dati sull'effetto clinico potenziale dell'interazione farmacodinamica quando l'ibuprofene viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico.

I dati disponibili circa una potenziale interazione tra dexibuprofene e acido acetilsalicilico sono limitati. Tuttavia, i risultati di un unico studio farmacodinamico presentato da uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in risposta alle obiezioni del PRAC suggeriscono che anche il dexibuprofene riduce l'effetto antiaggregante dell'acido acetilsalicilico *ex vivo*. Secondo il PRAC qualsiasi aggiornamento relativo alle informazioni sul prodotto dell'ibuprofene dovrebbe essere applicato anche alle informazioni sul prodotto per il dexibuprofene, tenendo in considerazione qualsiasi dettaglio specifico del dexibuprofene, ad esempio la dose equipotente.

La raccomandazione per l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto dovrebbe essere applicabile a tutti i prodotti medicinali contenenti ibuprofene e dexibuprofene, a prescindere dalla dose giornaliera massima raccomandata.

Dopo aver osservato quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio per i prodotti medicinali contenenti ibuprofene e dexibuprofene (formulazioni sistemiche) resta soddisfacente, a patto che vengano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

### **Conclusione generale e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, derivante dai dati di farmacovigilanza per i prodotti medicinali contenenti ibuprofene e dexibuprofene (formulazioni sistemiche);
- il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati disponibili relativi al rischio cardiovascolare dei prodotti medicinali contenenti ibuprofene e dexibuprofene e relativi alla potenziale interazione tra ibuprofene/dexibuprofene e acido acetilsalicilico, tenendo conto delle conclusioni di esami precedenti, delle informazioni presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dei dati aggiuntivi forniti da ricercatori indipendenti;
- il PRAC ha ritenuto che, per quanto concerne i rischi di eventi trombotici arteriosi dell'ibuprofene, i dati disponibili ad oggi derivanti da studi clinici randomizzati, osservazionali ed epidemiologici sugli individui, incluse le loro meta-analisi, confermano che dosi elevate di ibuprofene (pari o superiori a 2 400 mg al giorno) sono associate a un rischio maggiore di eventi trombotici arteriosi. È stato osservato che tale rischio può essere simile a quello degli inibitori selettivi della COX-2. I dati disponibili non indicano che basse dosi di ibuprofene (pari o inferiori a 1 200 mg al giorno) sono associate a un rischio maggiore di eventi trombotici arteriosi;
- il PRAC ha ritenuto che, benché non vi siano dati specifici relativi al rischio cardiovascolare del dexibuprofene, quando questo viene usato a dosi equipotenti si può prevedere un rischio simile a una dose elevata di ibuprofene;
- il PRAC ha ritenuto che, in riferimento all'interazione tra ibuprofene/dexibuprofene e acido acetilsalicilico, gli studi farmacodinamici disponibili ad oggi mostrano che, se somministrati contemporaneamente, l'ibuprofene/il dexibuprofene inibisce l'effetto antiaggregante dell'acido acetilsalicilico. I dati epidemiologici oggi disponibili non mostrano comunque un'interazione significativa a livello clinico, eppure non si può escludere che un uso regolare e a lungo termine di ibuprofene sia in grado di ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi;
- il PRAC ha ritenuto che, in linea generale, le attuali informazioni sul prodotto dei farmaci contenenti ibuprofene e dexibuprofene riportino già informazioni significative in merito ai rischi

cardiovascolari e all'interazione farmacodinamica con l'acido acetilsalicilico. Tuttavia, il PRAC ha concluso che le informazioni circa i rischi legati all'uso di ibuprofene/dexibuprofene a dosi elevate in alcune popolazioni con malattie cardiovascolari e/o fattori di rischio per eventi trombotici arteriosi preesistenti meritino ulteriori chiarimenti, nonché informazioni aggiuntive circa il potenziale effetto clinico dell'interazione farmacodinamica quando questi vengono assunti insieme ad acido acetilsalicilico.

Il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio per i prodotti medicinali contenenti ibuprofene e dexibuprofene (formulazioni sistemiche) resta soddisfacente, a patto che vengano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Il PRAC pertanto ha raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i prodotti medicinali di cui all'allegato I, per i quali si riportano nell'allegato III alla raccomandazione del PRAC le modifiche ai relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

### **Accordo del CMDh**

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC del 10 aprile 2015, ai sensi dell'articolo 107, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche generali del PRAC e accetta la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti medicinali contenenti ibuprofene o dexibuprofene (formulazioni sistemiche) come indicato nell'allegato III.

Il calendario per l'attuazione dell'accordo è definito nell'allegato IV.