

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Ibuprofen is een niet-steroïde ontstekingswerend middel (NSAID) dat wordt gebruikt om ontsteking, pijn en koorts te verminderen. Het is alom zonder recept verkrijgbaar en wordt veel gebruikt, doorgaans in doses van ≤ 1200 mg per dag, voor het behandelen van een scala aan aandoeningen, zoals pijn, koorts, reumatische aandoeningen en lichte kwalen. Ibuprofen wordt ook voorgeschreven voor de chronische behandeling van reumatische aandoeningen zoals osteoartritis (doorgaans in doses hoger dan 1200 mg per dag).

Ibuprofen bevat gelijke hoeveelheden van R(-)-ibuprofen en S(+)-ibuprofen. Aangezien het de S(+)-enantiomeer en niet de R(-)-enantiomeer is die de ontstekingswerende en analgetische activiteit teweegbrengt, is ook dexibuprofen, dat alleen S(+)-ibuprofen bevat, als geneesmiddel verkrijgbaar. De goedgekeurde indicaties voor dexibuprofen zijn vergelijkbaar met die voor ibuprofen.

Het cardiovasculaire (CV) risico van NSAID's, waaronder ibuprofen, is de laatste jaren nauwlettend in het oog gehouden. Bij een in 2006 uitgevoerde eerdere beoordeling werd geconcludeerd dat NSAID's als groep in verband worden gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen, hoewel het risico van selectieve cyclo-oxygenase-2-(COX-2)-remmers (ook bekend als "coxibs") hoger werd geacht. Gegevens van klinische proeven wezen er op dat moment op dat ibuprofen in een hoge dosis (2400 mg per dag) in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het geheel genomen wezen epidemiologische onderzoeken er niet op dat ibuprofen in lage doses (≤ 1200 mg per dag) in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen, met name myocardinfarct (MI)¹.

Bij een andere, in 2012 door het CHMP uitgevoerde evaluatie werd rekening gehouden met al het tot op dat moment beschikbare bewijsmateriaal uit epidemiologische onderzoeken en ook met meta-analyses van klinische proeven en observationele onderzoeken, alsmede met de resultaten van het onderzoeksproject 'safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs' (SOS) dat door de Europese Commissie werd gefinancierd op grond van het zevende kaderprogramma. Op basis van het beschikbare bewijsmateriaal werd bij de beoordeling, in lijn met eerdere conclusies, geconcludeerd, dat ibuprofen in een hoge dosis in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen, en dat ibuprofen in lage doses niet consistent in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen².

Sinds de beoordeling uit 2012 heeft het samenwerkingsverband Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) resultaten gepubliceerd van een grote meta-analyse van meer dan 600 gerandomiseerde klinische proeven. De resultaten wezen erop dat het cardiovasculaire risico van hooggedoseerd ibuprofen (2400 mg) mogelijk ook vergelijkbaar is met dat van COX-2-remmers³.

Gezien het bovenstaande en vanwege het wijdverbreide gebruik van ibuprofen, was het Verenigd Koninkrijk van mening dat het in het belang van de Unie is om ibuprofen- en dexibuprofenbevattende producten voor systemisch gebruik te verwijzen naar het PRAC en het te verzoeken een advies krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG te geven over de vraag of het nieuwe bewijsmateriaal

1 Informatie over de in 2006 uitgevoerde beoordeling is te vinden op http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf

2 Informatie over de in 2012 uitgevoerde beoordeling is te vinden op 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 May 2013

over het risico op trombotische voorvallen bij gebruik in hoge doses, doses van of boven 2400 mg per dag, bij volwassenen, alsmede of nieuw bewijsmateriaal over interactie met laaggedoseerd acetylsalicylzuur bijwerkingen nodig maken van het advies aan professionele zorgverleners en patiënten inclusief waarschuwingen of contra-indicaties zoals uitgedrukt in de huidige productinformatie voor ibuprofen, of dat eventuele andere regulerende maatregelen nodig zouden zijn.

Het toepassingsgebied van de procedure omvatte geneesmiddelen die (racemisch) ibuprofen en dexibuprofen (S(+)-ibuprofen) bevatten. Hoewel er weinig gegevens beschikbaar zijn over de arteriële trombotische risico's van dexibuprofen of over mogelijke interactie tussen dexibuprofen en laaggedoseerd acetylsalicylzuur, kan redelijkerwijs worden aangenomen dat dexibuprofen vergelijkbare risico's heeft als (racemisch) ibuprofen, vandaar de opname in het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure.

Het toepassingsgebied van de verwijzingsprocedure omvatte alleen systemische formuleringen (bijv. orale formuleringen, rectale preparaten), maar omvatte geen uitsluitend voor gebruik bij kinderen goedgekeurde producten of topische preparaten bedoeld voor lokale effecten met lage systemische absorptie (bijv. crèmes, gels, sprays, vaginale en oogheelkundige preparaten).

Uit de resultaten van de netwerk-meta-analyse van het CNT-samenwerkingsverband waardoor deze beoordeling deels in gang werd gezet, bleek dat hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) leiden tot een significante toename van ernstige coronaire voorvallen (major coronary events, MCE) (dood door MI of coronaire hartziekte, CHZ), maar niet van ernstige vasculaire voorvallen (major vascular events, MVE) (niet-fataal MI, coronaire dood, dood door MI of CHZ, niet-fatale beroerte, dood door beroerte, beroerte, en andere vasculaire dood). De gecorrigeerde rate ratio voor ibuprofen versus placebo voor MCE en MVE was respectievelijk 2,22 (1,10-4,48) en 1,44 (0,89-2,33). Bij de vergelijkingen van coxibs met ibuprofen waren de rate ratios van coxibs gunstig voor zowel MCE als MVE (d.w.z. licht verhoogd risico bij ibuprofen- vs. coxibsgroep), maar waren deze niet statistisch significant.

Bij de eerste PRAC-beschouwing van de netwerk-meta-analyses van het CNT-samenwerkingsverband werden een aantal belangrijke vragen over statistische methodologie gesteld die werden geacht de interpretatie van de resultaten te beperken, met name voor de traditionele NSAID's (tNSAID's), waaronder ibuprofen. Als gevolg hiervan werden verdere verduidelijkingen van het CNT-samenwerkingsverband gevraagd omtrent het gebruik van indirecte vergelijkingen voor tNSAID's, het omgaan met "zero event trials" en korter dan gemiddelde follow-up voor ibuprofenproeven die de resultaten voor ibuprofen naar boven zouden kunnen vertekenen.

De antwoorden van het CNT-samenwerkingsverband op de vragen van het PRAC bevestigden dat "zero event trials" en mogelijke ongelijke randomisatie waarschijnlijk geen vertekening hebben geïntroduceerd bij de resultaten van de netwerk-meta-analyse voor ibuprofen. De antwoorden bevestigden ook dat er zeer weinig gerandomiseerd bewijsmateriaal is waarbij ibuprofen rechtstreeks met placebo wordt vergeleken en dat de resultaten van de netwerk-meta-analyse voornamelijk afkomstig zijn van onderzoeken waarbij coxibs rechtstreeks met ibuprofen werden vergeleken. Het PRAC was van mening dat het hierdoor moeilijk wordt om de omvang van eventuele vertekeningen te beoordelen die door eventuele verschillen in onderzoekspopulatie en onderzoeksduur kunnen zijn geïntroduceerd.

De antwoorden van het CNT-samenwerkingsverband bevestigden ook dat de proeven waarbij ibuprofen met placebo werd vergeleken van kortere duur waren dan de proeven waarbij ibuprofen met coxibs werd vergeleken, en zodoende de mogelijkheid bestaat dat door opname van de proeven waarbij ibuprofen met placebo werd vergeleken in de netwerk-meta-analyse het behandelingseffect zou kunnen worden "opgeblazen". De gegevens afkomstig uit proeven waarbij ibuprofen met placebo werd vergeleken, zijn te beperkt om conclusies over het risico te trekken.

Vanwege de nog bestaande onduidelijkheden over de omvang van mogelijke vertekeningen in de netwerk-meta-analyse en de schaarste aan beschikbare informatie over rechtstreekse vergelijking van ibuprofen met placebo, was het PRAC van mening dat eventuele conclusies over de omvang van het CV-risico van ibuprofen die uit deze meta-analyse worden getrokken, dienen te zijn gebaseerd op de resultaten van onderzoeken waarbij ibuprofen met coxibs werd vergeleken en niet op de indirecte vergelijkingen afkomstig uit de netwerk-meta-analyse.

Over het geheel genomen was het PRAC van mening dat de gegevens van de proeven waarbij coxib met ibuprofen werd vergeleken aangeven dat de CV-risico's van hooggedoseerd ibuprofen mogelijk vergelijkbaar zijn met die van coxibs.

Het advies van het PRAC was gebaseerd op verschillende andere gegevensbronnen, waaronder beschikbare gegevens uit eerdere beoordelingen, klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur alsmede gegevens die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van ibuprofen- of dexibuprofen-bevattende geneesmiddelen werden ingediend.

Het PRAC was van mening dat gegevens van klinische proeven erop wijzen dat hoge dagelijkse doses ibuprofen (2400 mg/dag) in verband worden gebracht met een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen (MI, beroerte), wat vergelijkbaar kan zijn met hetgeen wordt waargenomen bij coxibs of diclofenac. De beoordeling van de bijgewerkte epidemiologische gegevens bevestigt de bevindingen van eerdere EU-beoordelingen en wijst er niet op dat ibuprofen in lage doses (≤ 1200 mg/dag) in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen.

Het PRAC merkte op dat er geen of beperkte gegevens zijn over het arteriële trombotische risico van ibuprofen in doses tussen 1200 mg en 2400 mg/dag en dat dus niet exact kan worden bepaald hoe het risico voor dit doseringsbereik verandert. Het PRAC was echter van oordeel dat het waarschijnlijk is dat het risico bij toenemende doses tussen 1200 mg en 2400 mg/dag dosisafhankelijk toeneemt.

Het effect van de duur van de behandeling met ibuprofen op het cardiovasculaire risico is niet uitgebreid onderzocht en is daarom onduidelijk.

Het cardiovasculaire risico kan bij patiënten met cardiovasculaire ziekte hoger zijn, en hoge doses ibuprofen dienen bij deze populatie te worden vermeden. Hoge dagelijkse doses dienen ook niet te worden aangeraden bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte.

Het PRAC was van oordeel dat, in algemene termen, de huidige productinformatie van ibuprofen-bevattende producten al betekenisvolle informatie over cardiovasculaire risico's bevat. De informatie over het gebruik van hoge doses ibuprofen in bepaalde populaties met reeds aanwezige cardiovasculaire ziekte en/of risicofactoren voor arteriële trombotische voorvallen verdient echter verdere verduidelijking en derhalve dienen de rubrieken 4.4 en 4.8 te worden bijgewerkt.

Hoewel geen wetenschappelijke gegevens over het cardiovasculaire risico van dexibuprofen beschikbaar zijn, wordt een met dat van hooggedoseerd ibuprofen vergelijkbaar cardiovasculair risico verwacht wanneer dexibuprofen wordt gebruikt in equipotente doses. De door de vergunninghouders ingediende gegevens boden brede ondersteuning voor de definitie van hooggedoseerd dexibuprofen als 50% van de hoge dosis van ibuprofen. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van dexibuprofen op dezelfde wijze dient te worden gewijzigd als de productinformatie van ibuprofen.

Met betrekking tot de interactie tussen ibuprofen en acetylsalicylzuur was het PRAC van mening dat nieuwe farmacodynamische en epidemiologische onderzoeksgegevens over mogelijke interactie tussen ibuprofen en acetylsalicylzuur consistent zijn met de conclusies van de eerdere EU-brede beoordeling van deze kwestie – dat, terwijl uit farmacodynamische onderzoeken blijkt dat ibuprofen het antiplaatjeseffect van acetylsalicylzuur remt wanneer het gelijktijdig wordt toegediend, de klinische implicaties van een dergelijke interactie nog steeds onduidelijk zijn. Het PRAC concludeerde verder dat

de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van laaggedoseerd acetylsalicylzuur kan verminderen niet kan worden uitgesloten.

Het PRAC was van mening dat de rubrieken 4.5 en 5.1 dienen te worden bijgewerkt om de huidige gegevens weer te geven over het mogelijke klinische effect van de farmacodynamische interactie wanneer ibuprofen samen met acetylsalicylzuur wordt ingenomen.

Er zijn beperkte beschikbare gegevens over mogelijke interactie tussen dexibuprofen en acetylsalicylzuur. De resultaten van een enkel farmacodynamisch onderzoek dat door een van de vergunninghouders in reactie op de vragen van het PRAC werd ingediend, wijzen er echter op dat dexibuprofen ook het antiplaatjeseffect van acetylsalicylzuur *ex vivo* vermindert. Het PRAC was van mening dat eventuele bijwerkingen van de productinformatie voor ibuprofen ook dienen te worden toegepast op de productinformatie voor dexibuprofen, hierbij rekening houdend met eventuele dexibuprofenspecifieke details, bijv. equipotente dosis.

De aanbeveling voor bijwerking van de productinformatie dient te gelden voor alle geneesmiddelen die ibuprofen en dexibuprofen bevatten, ongeacht de maximale aanbevolen dagelijkse dosis.

Na al het bovenstaande te hebben opgemerkt, concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding voor ibuprofen- en dexibuprofenbevattende geneesmiddelen (systemische formuleringen) gunstig blijft, op voorwaarde van de overeengekomen veranderingen in de productinformatie.

Algehele conclusie en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor ibuprofen- en dexibuprofen-bevattende geneesmiddelen (systemische preparaten) in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC het geheel aan beschikbare gegevens met betrekking tot het cardiovasculaire risico van ibuprofen- en dexibuprofen-bevattende geneesmiddelen en met betrekking tot de mogelijke interactie tussen ibuprofen/dexibuprofen en acetylsalicylzuur heeft beoordeeld, daarbij de conclusies erkennend van eerdere beoordelingen, de indieningen door vergunninghouders, en van de aanvullende gegevens van onafhankelijke onderzoekers;
- het PRAC van mening was dat, met betrekking tot de arteriële trombotische risico's van ibuprofen, de tot op heden beschikbare gegevens uit gerandomiseerde klinische proeven, observationele onderzoeken en afzonderlijke epidemiologische onderzoeken, inclusief meta-analyses daarvan, ondersteunen dat ibuprofen in hoge doses (2400 mg of hoger per dag) in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen; er is waargenomen dat dit risico vergelijkbaar kan zijn met dat van selectieve COX-2-remmers; de beschikbare gegevens er niet op wijzen dat ibuprofen in lage doses (gelijk aan of onder 1200 mg per dag) in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen;
- het PRAC van mening was dat, hoewel er geen wetenschappelijke gegevens over het cardiovasculaire risico van dexibuprofen beschikbaar zijn, een met dat van hooggedoseerd ibuprofen vergelijkbaar cardiovasculair risico wordt verwacht wanneer dexibuprofen in equipotente doses wordt gebruikt;
- het PRAC van mening was dat met betrekking tot de interactie tussen ibuprofen/dexibuprofen en acetylsalicylzuur uit de tot op heden beschikbare farmacodynamische onderzoeken blijkt dat

ibuprofen/dexibuprofen het antiplaatjeseffect van acetylsalicylzuur remt wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend; de tot op heden beschikbare epidemiologische gegevens echter geen klinisch significante interactie aantonen, maar de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van laaggedoseerd acetylsalicylzuur kan verminderen niet kan worden uitgesloten;

- het PRAC, in algemene termen, van mening was dat de huidige productinformatie van ibuprofen- en dexibuprofenbevattende producten al betekenisvolle informatie bevat over cardiovasculaire risico's en farmacodynamische interactie met acetylsalicylzuur; het PRAC echter concludeerde dat informatie over de risico's in verband met het gebruik van hoge doses ibuprofen/dexibuprofen in bepaalde populaties met reeds aanwezige cardiovasculaire ziekte en/of risicofactoren voor arteriële trombotische voorvallen verdere verduidelijking verdient, alsmede enige aanvullende informatie over het mogelijke klinische effect van de farmacodynamische interactie bij gebruik in combinatie met acetylsalicylzuur;

concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding voor ibuprofen- en dexibuprofenbevattende geneesmiddelen (systemische formuleringen) gunstig blijft, op voorwaarde van de overeengekomen veranderingen in de productinformatie.

Het PRAC deed daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van alle geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd en waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van de aanbeveling van het PRAC.

Overeenkomst van de CMD(h)

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 10 april 2015 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, stemt het CMD(h) in met de algehele wetenschappelijke conclusies van het PRAC en met de wijziging van de voorwaarden die zijn verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die ibuprofen of dexibuprofen bevatten (systemische formuleringen) zoals beschreven in bijlage III.

Het tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst wordt uiteengezet in bijlage IV.