

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Ibuprofen to niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) stosowany w łagodzeniu stanu zapalnego, bólu i gorączki. Jest on często stosowany i szeroko dostępny bez recepty, zazwyczaj w dawkach  $\leq 1200$  mg na dobę, w leczeniu różnych przypadłości, w tym bólu, gorączki, zmian reumatycznych i drobnych dolegliwości. Ibuprofen jest również przepisywany w leczeniu przewlekłych chorób reumatycznych, takich jak choroba zwyrodnieniowa stawów (zazwyczaj podaje się dawki powyżej 1200 mg na dobę).

Ibuprofen zawiera równe ilości R(-)-ibuprofenu i S(+)-ibuprofenu. Ponieważ to enancjomer S(+), a nie enancjomer R(-), wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe, jako produkt leczniczy dostępny jest również deksibuprofen, który zawiera wyłącznie S(+)-ibuprofen. Zatwierdzone wskazania do stosowania deksibuprofenu są podobne do tych dla ibuprofenu.

Ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem NLPZ, w tym ibuprofenu, było przez ostatnie lata uważnie monitorowane. W poprzedniej ocenie przeprowadzonej w 2006 r. stwierdzono, że NLPZ jako grupa leków były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowych, choć ryzyko było większe w przypadku selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2) (znanych również pod nazwą „koksyby”). Dostępne w tamtym czasie dane z badań klinicznych sugerowały, że ibuprofen podawany w wysokich dawkach (2400 mg na dobę) może być związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu). Ogólnie badania epidemiologiczne nie wskazywały, by ibuprofen podawany w niskich dawkach ( $\leq 1200$  mg na dobę) był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowych, w szczególności zawału mięśnia sercowego<sup>1</sup>.

W innej ocenie, przeprowadzonej przez CHMP w 2012 roku, uwzględniono wszystkie opublikowane do tamtego czasu dowody z badań epidemiologicznych, metaanaliz wyników badań klinicznych i badań obserwacyjnych, jak również wyników badań w ramach projektu dotyczącego bezpieczeństwa niesteroidowych leków przeciwzapalnych (SOS) sfinansowanego przez Komisję Europejską ze środków siódmego programu ramowego. Na podstawie dostępnych dowodów w ocenie stwierdzono, zgodnie z wcześniejszymi wnioskami, że ibuprofen w wysokich dawkach może być związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowych, a w niskich dawkach zależność ta nie zawsze występuje<sup>2</sup>.

Od oceny przeprowadzonej w 2012 roku zespół Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) opublikował wyniki dużej metaanalizy obejmującej ponad 600 randomizowanych badań klinicznych. Wyniki sugerowały, że ryzyko sercowo-naczyniowe przy przyjmowaniu wysokiej dawki ibuprofenu (2400 mg) może być również podobne do inhibitorów COX-2<sup>3</sup>.

Uwzględniając powyższe informacje oraz powszechność stosowania ibuprofenu, Wielka Brytania uznała, że w interesie Unii jest skierowanie do PRAC kwestii produktów zawierających ibuprofen i deksibuprofen do stosowania układowego, aby wydał on zalecenie na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczące tego, czy nowe dowody na istnienie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych podczas przyjmowania wysokich dawek, 2400 mg na dobę lub wyższych, przez osoby dorosłe oraz nowe dowody dotyczące interakcji z niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego wymagają zaktualizowania porad dla lekarzy i pacjentów, w tym ostrzeżeń i przeciwwskazań wymienionych w aktualnej informacji o produkcie, oraz czy potrzebne są też inne działania nadzorcze.

1 Informacje dotyczące oceny przeprowadzonej w 2006 roku znajdują się na stronie internetowej [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 Informacje dotyczące oceny przeprowadzonej w 2012 roku znajdują się na stronie internetowej [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 (Działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych na układ naczyniowy i górny odcinek przewodu pokarmowego: metaanalizy danych poszczególnych uczestników z randomizowanych badań klinicznych). Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. The Lancet – 30 maja 2013 r.

Procedurą objęto produkty lecznicze zawierające ibuprofen (w postaci mieszaniny racemicznej) i deksibuprofen (S(+)-ibuprofen). Choć istnieje bardzo niewiele dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowych związanych ze stosowaniem deksibuprofenu lub ewentualnej interakcji pomiędzy deksibuprofenem a niską dawką kwasu acetylosalicylowego, uzasadnione jest założenie, że ryzyko wynikające ze stosowania deksibuprofenu jest podobne jak w przypadku (mieszaniny racemicznej) ibuprofenu, dlatego włączono go do niniejszej procedury arbitrażowej.

Procedura arbitrażowa obejmowała tylko preparaty układowe (np. preparaty doustne i doodbytnicze), a nie objęła produktów dopuszczonych do obrotu i stosowania wyłącznie u dzieci oraz preparatów stosowanych powierzchniowo o działaniu miejscowym i o małym wchłanianiu układowym (np. kremów, żeli, aerozoli, preparatów do stosowania w pochwie i preparatów okulistycznych).

W wyniku metaanalizy sieci CNT Collaboration, która częściowo przyczyniła się do wszczęcia tej procedury oceny, wysokie dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę) znacznie zwiększyły częstość występowania poważnych zdarzeń wieńcowych (ang. major coronary events, MCE) (śmierci spowodowanej zawałem serca lub chorobą wieńcową (CHD)), ale nie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major vascular events, MVE) (niezakończonych śmiercią zawałów serca, śmierci wieńcowej, śmierci spowodowanej zawałem lub chorobą wieńcową, niezakończonych śmiercią udarów, śmierci spowodowanej udarem, udarów w ogóle i innych przypadków śmierci spowodowanej zdarzeniami sercowo-naczyniowymi). Skorygowane ryzyko względne dla ibuprofenu w porównaniu z placebo pod kątem występowania MCE i MVE wynosiło odpowiednio 2,22 (1,10–4,48) i 1,44 (0,89–2,33). W porównaniach koksylów i ibuprofenu wartości ryzyka względnego były korzystniejsze dla koksylów zarówno pod kątem występowania MCE, jak i MVE (tj. nieznacznie zwiększone ryzyko w grupie przyjmującej ibuprofen w porównaniu z grupą przyjmującą koksyl), ale różnice te nie były istotne statystycznie.

Na początku rozpatrywania przez PRAC metaanaliz wykonanych przez sieć CNT Collaboration podniesiono szereg ważnych kwestii dotyczących metodologii statystycznej, które zostały uznane za ograniczające interpretację wyników, w szczególności w odniesieniu do tradycyjnych NLPZ (tNLPZ), w tym ibuprofenu. Z związku z tym zażądano od sieci CNT Collaboration dalszych wyjaśnień dotyczących stosowania pośrednich porównań tNLPZ, opracowania badań klinicznych bez zgłoszonych zdarzeń niepożądanych i krótszego niż średni czasu trwania fazy kontrolnej badań nad ibuprofenem, co mogłoby zniekształcić wyniki na jego korzyść.

Odpowiedzi sieci CNT Collaboration na pytania PRAC potwierdziły, że jest mało prawdopodobne, aby badania kliniczne bez zgłoszonych zdarzeń niepożądanych i ewentualna nierównomierna randomizacja zniekształciły w istotny sposób wyniki metaanalizy dotyczącej ibuprofenu. Odpowiedzi potwierdziły także, że istnieje bardzo niewiele danych z badań randomizowanych, w których bezpośrednio porównywano działanie ibuprofenu i placebo, oraz że wyniki metaanalizy opierają się głównie na badaniach, w których bezpośrednio porównywano działanie koksylów i ibuprofenu. PRAC był zdania, że utrudnia to ocenę wielkości wszelkich odchyleń, które mogły zostać spowodowane przez różnice w badanych populacjach i czasie trwania badań.

Odpowiedzi sieci CNT Collaboration potwierdziły również, że badania, w których porównywano działanie ibuprofenu i placebo, trwały krócej niż badania, w których porównywano działanie ibuprofenu i koksylów, dlatego istnieje możliwość, że uwzględnienie w metaanalizie sieci badań porównujących działanie ibuprofenu i placebo mogłoby zawyżyć skuteczność leczenia. Dane z badań porównujących działanie ibuprofenu i placebo są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski dotyczące ryzyka.

Biorąc pod uwagę duże wątpliwości w zakresie wielkości potencjalnych odchyleń w metaanalizie sieci oraz niedostatek dostępnych informacji z bezpośrednich porównań ibuprofenu i placebo, PRAC był

zdania, że jakiegokolwiek wnioski na temat wielkości ryzyka sercowo-naczyniowego wynikającego z działania ibuprofenu, które można wyciągnąć z tej metaanalizy, powinny opierać się na wynikach badań, w których porównywano działanie ibuprofenu i koksycybów, a nie na pośrednich porównaniach pochodzących z metaanalizy.

Ogólnie PRAC uznał, że dane z badań porównujących działanie ibuprofenu i koksycybów wskazują, że ryzyko sercowo-naczyniowe w przypadku wysokich dawek ibuprofenu może być podobne ryzyka występującego w przypadku koksycybów.

PRAC uzyskał informacje z kilku innych źródeł, w tym dostępne dane z poprzednich przeglądów, badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa, a także dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ibuprofen lub deksibuprofen.

PRAC był zdania, że dane z badań klinicznych sugerują, iż wysokie dobowe dawki ibuprofenu (2400 mg/dobę) są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu), które może być podobne do ryzyka występującego w przypadku koksycybów lub diklofenaku. Przegląd zaktualizowanych danych epidemiologicznych potwierdza ustalenia poprzedniego przeglądu UE i nie sugeruje, aby ibuprofen przyjmowany w niskich dawkach ( $\leq 1200$  mg/dobę) był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

PRAC zauważył brak lub ograniczoną ilość danych dotyczących ryzyka wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowych związanego z przyjmowaniem ibuprofenu w dawkach od 1200 mg do 2400 mg na dobę i z tego powodu nie można określić dokładnie, jak ryzyko to zmienia się w tym zakresie dawkowania. Jednak PRAC uznał, że prawdopodobnie ryzyko zwiększa się wraz ze wzrostem dawki od 1200 mg do 2400 mg na dobę.

Oddziaływanie ibuprofenu w czasie trwania leczenia na ryzyko sercowo-naczyniowe nie zostało gruntownie przebadane i w związku z tym jest niejasne.

Ryzyko sercowo-naczyniowe może być większe u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i w tej populacji należy unikać przyjmowania wysokich dawek ibuprofenu. Podobnie wysokie dawki dobowe nie powinny być zalecane pacjentom, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego.

PRAC uznał, że obecna treść informacji o produkcie dla produktów zawierających ibuprofen zasadniczo zawiera już istotne informacje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednak informacje dotyczące stosowania wysokich dawek ibuprofenu w niektórych populacjach z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową i/lub czynnikami ryzyka wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowych wymagają dokładniejszego wyjaśnienia, w związku z czym należy zaktualizować punkty 4.4 i 4.8.

Choć brakuje szczegółowych danych dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem deksibuprofenu, oczekuje się, że będzie ono podobne jak w przypadku przyjmowania dawki równoważnej z wysoką dawką ibuprofenu. Dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne znacząco wsparły określenie wysokiej dawki deksibuprofenu jako 50% wysokiej dawki ibuprofenu. PRAC stwierdził, że informację o produkcie dla deksibuprofenu należy zmienić w ten sam sposób jak informację o produkcie dla ibuprofenu.

W kwestii interakcji pomiędzy ibuprofenem i kwasem acetylosalicylowym PRAC był zdania, że nowe dane farmakodynamiczne i epidemiologiczne, mające wyjaśnić ewentualne interakcje pomiędzy tymi produktami, są zgodne z wnioskami z poprzednich ocen UE dotyczących tego problemu — choć badania farmakodynamiczne wykazały, że ibuprofen hamuje działanie przeciwplatek kwasu acetylosalicylowego podczas jednoczesnego podawania, skutki kliniczne takiej interakcji są nadal

niejasne. Ponadto PRAC stwierdził, że nie można wykluczyć, iż regularne i długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszyć działanie kardioprotekcyjne niskich dawek kwasu acetylosalicylowego.

PRAC był zdania, że należy zaktualizować punkty 4.5 i 5.1 w celu odzwierciedlenia aktualnych danych dotyczących potencjalnego działania klinicznego interakcji farmakodynamicznych podczas jednoczesnego przyjmowania ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego.

Istnieją ograniczone dane dotyczące potencjalnej interakcji pomiędzy deksibuprofenem i kwasem acetylosalicylowym. Jednak wyniki jednego badania farmakodynamicznego przedstawione przez jeden z podmiotów odpowiedzialnych w odpowiedzi na pytania PRAC sugerują, że deksibuprofen również zmniejsza działanie przeciwplatek kwasu acetylosalicylowego *ex vivo*. PRAC był zdania, że wszelkie aktualizacje informacji o produkcie dla ibuprofenu powinny być również wprowadzone do informacji o produkcie dla deksibuprofenu przy uwzględnieniu czynników właściwych dla deksibuprofenu, np. równoważnej dawki.

Zalecenia dotyczące aktualizacji informacji o produkcie powinny mieć zastosowanie dla wszystkich produktów leczniczych zawierających ibuprofen lub deksibuprofen niezależnie od maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe kwestie, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów (preparatów układowych) zawierających ibuprofen lub deksibuprofen pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.

### **Ogólny wniosek i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wynikającą z danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dotyczącą produktów leczniczych (preparatów układowych) zawierających ibuprofen lub deksibuprofen;
- PRAC uwzględnił wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ibuprofen lub deksibuprofen oraz potencjalnych interakcji pomiędzy ibuprofenem/deksibuprofenem i kwasem acetylosalicylowym, biorąc pod uwagę wnioski z poprzednich przeglądów, dane dostarczone przed podmioty odpowiedzialne oraz dodatkowe dane od niezależnych naukowców;
- PRAC uznał, że w odniesieniu do ryzyka wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowych związanych ze stosowaniem ibuprofenu dostępne do tej pory dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, badań obserwacyjnych i indywidualnych badań epidemiologicznych, wraz z ich metaanalizami, podtrzymują pogląd, że ibuprofen podawany w wysokich dawkach (co najmniej 2400 mg na dobę) jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowych. Zaobserwowano, że ryzyko to może być podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem selektywnych inhibitorów COX-2. Dostępne dane nie wskazują na to, aby ibuprofen w niskich dawkach (równych lub niższych niż 1200 mg na dobę) był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowych;
- PRAC uznał, że choć brakuje szczegółowych danych dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem deksibuprofenu, oczekuje się, że będzie ono podobne jak w przypadku przyjmowania dawki równoważnej z wysoką dawką ibuprofenu;
- PRAC uznał, że w odniesieniu do interakcji pomiędzy ibuprofenem/deksibuprofenem i kwasem acetylosalicylowym dostępne do tej pory wyniki badań farmakodynamicznych wskazują, że ibuprofen/deksibuprofen hamują działanie przeciwplatek kwasu acetylosalicylowego podczas

jednoczesnego przyjmowania. Dostępne do tej pory dane epidemiologiczne nie wykazują jednak istotnych klinicznie interakcji, ale nie można wykluczyć, że regularne i długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszyć działanie kardioprotekcyjne niskich dawek kwasu acetylosalicylowego;

- PRAC uznał, że obecna treść informacji o produkcie dla produktów zawierających ibuprofen lub deksibuprofen zasadniczo zawiera już istotne informacje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego i interakcji farmakodynamicznych z kwasem acetylosalicylowym. PRAC stwierdził jednak, że informacje dotyczące ryzyka związanego z przyjmowaniem wysokich dawek ibuprofenu/deksibuprofenu w pewnych populacjach z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową i/lub czynnikami ryzyka wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowych wymagają dokładniejszego wyjaśnienia, jak również uzyskania dodatkowych informacji dotyczących potencjalnego działania klinicznego interakcji farmakodynamicznych przy jednoczesnym przyjmowaniu kwasu acetylosalicylowego,

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych (preparatów układowych) zawierających ibuprofen lub deksibuprofen pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.

W związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w aneksie I, w przypadku których zmiany w odpowiednich częściach charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

### **Postanowienie CMDh**

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 10 kwietnia 2015 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych PRAC i ze zmianą warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych (preparatów układowych) zawierających ibuprofen lub deksibuprofen, jak przedstawiono w aneksie III.

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie przedstawiono w aneksie IV.