

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh**

## Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Ibuprofén je nesteroidný protizápalový liek (NSAID), ktorý sa používa na zmiernenie zápalu, bolesti a horúčky. Používa sa bežne a je dostupný bez lekárskeho predpisu; podáva sa zvyčajne v dávkach  $\leq 1200$  mg denne na liečbu rôznych stavov vrátane bolesti, horúčky, reumatických stavov a menej závažných ochorení. Ibuprofén sa predpisuje aj na dlhodobý manažment reumatických stavov, ako je osteoartritída (zvyčajne vyššie dávky ako 1200 mg denne).

Ibuprofén obsahuje rovnaké množstvo R(-)-ibuprofenu a S(+)-ibuprofenu. Keďže je to S(+)-enantiomér, ktorý má protizápalový a analgetický účinok, a nie R(-)-enantiomér, dexibuprofén, ktorý obsahuje len S(+)-ibuprofén, je tiež dostupný ako liek. Schválené indikácie pre dexibuprofén sú podobné ako pre ibuprofén.

V posledných rokoch sa pozorne skúma kardiovaskulárne riziko súvisiace s liekmi NSAID vrátane ibuprofenu. Na základe predchádzajúceho preskúmania, ktoré sa uskutočnilo v roku 2006, sa dospelo k záveru, že lieky NSAID ako trieda súvisia so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí, aj keď sa toto riziko považovalo za vyššie v prípade selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) (známych tiež ako koxiby). Z údajov z klinických skúšaní v tom čase vyplývalo, že ibuprofén vo vysokej dávke (2 400 mg denne) môže súvisieť so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (ako je napríklad infarkt myokardu alebo mŕtvica). Epidemiologické štúdie nenaznačovali, že ibuprofén v nízkych dávkach ( $\leq 1200$  mg denne) súvisí so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí, najmä s infarktom myokardu (IM)<sup>1</sup>.

V roku 2012 výbor CHMP vykonal ďalšie hodnotenie, pričom vzal na vedomie všetky dostupné publikované dôkazy z epidemiologických štúdií a tiež meta-analýzy klinických skúšaní a pozorovacích štúdií, ako aj výsledky výskumného projektu bezpečnosti nesteroidných protizápalových liekov (SOS), ktorý financovala Európska komisia v rámci siedmeho rámcového programu. Na základe dostupných dôkazov bol v rámci preskúmania vyvodený záver, ktorý je v súlade s predchádzajúcimi závermi, že ibuprofén podávaný vo vysokej dávke môže súvisieť so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí a že ibuprofén podávaný v nízkych dávkach nesúvisí konzistentne so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí<sup>2</sup>.

Od preskúmania, ktoré bolo vykonané v roku 2012, skupina spolupracovníkov pre koxiby a tradičné lieky NSAID (CNT) publikovala výsledky rozsiahlej meta-analýzy zahŕňajúcej ako 600 randomizovaných klinických skúšaní. Výsledky naznačujú, že kardiovaskulárne riziko pri použití vysokej dávky ibuprofenu (2400 mg) môže byť podobné ako v prípade inhibítorov COX-2<sup>3</sup>.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti a rozšírené používanie ibuprofenu Spojené kráľovstvo usúdilo, že v záujme Únie je predložiť lieky obsahujúce ibuprofén a dexibuprofén na systémové použitie výboru PRAC a požiadať ho, aby poskytol odporúčanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, či nové dôkazy o riziku trombotických udalostí, keď sa tieto lieky používajú vo vysokých dávkach, v dávke 2400 mg denne, alebo vo vyšších dávkach u dospelých, a nové dôkazy o interakcii s kyselinou acetylsalicylovou v nízkej dávke vyžadujú aktualizáciu informácií pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov vrátane upozornení alebo kontraindikácií uvedených v aktuálnych informáciách o výrobku pre ibuprofén, alebo či bude potrebné nejaké iné regulačné opatrenie.

1 Informácie o preskúmaní, ktoré sa uskutočnilo v roku 2006, sa nachádzajú na adrese

[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 Informácie o preskúmaní, ktoré sa uskutočnilo v roku 2012, sa nachádzajú na adrese

[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 May 2013

Tento postup sa týka liekov obsahujúcich (racemický) ibuprofén a dexibuprofén (S(+)-ibuprofén). Aj keď je k dispozícii veľmi málo údajov o riziku arteriálnych trombotických udalostí súvisiacich s používaním dexibuprofenu, alebo o možnej interakcii medzi dexibuprofénom a kyselinou acetylsalicylovou v nízkej dávke, môže sa odôvodnene predpokladať, že dexibuprofén súvisí s podobnými rizikami ako (racemický) ibuprofén, a preto je zahrnutý do tohto postupu pri predložení podnetu.

Tento postup pri predložení podnetu sa týka len systémových foriem (napr. perorálne formy, rektálne prípravky), ale netýka sa liekov povolených na použitie výlučne u detí, alebo topických prípravkov určených na lokálne použitie s nízkou systémovou absorpciou (napr. krémy, gély, spreje, vaginálne a očné prípravky).

Podľa výsledkov meta-analýzy siete spolupracovníkov CNT, ktoré čiastočne iniciovali toto preskúmanie, vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg/deň) výrazne zvýšili výskyt závažných koronárnych udalostí (MCE) (smrť v dôsledku IM alebo ischemickej choroby srdca (ICHS)), ale nezvýšili výskyt závažných vaskulárnych udalostí (MVE) (IM bez následnej smrti, koronárna smrť, smrť v dôsledku IM alebo ICHS, mŕtvica bez následnej smrti, smrť v dôsledku mŕtvice a smrť v dôsledku inej vaskulárnej udalosti). Upravená miera výskytu MCE pre ibuprofén v porovnaní s placebom bola 2,22 (1,10-4,48) a upravená miera výskytu MVE bola 1,44 (0,89-2,33). Pri porovnaní koxibov s ibuprofénom bola miera výskytu MCE aj MVE v prospech koxibov (t. j. trochu zvýšené riziko v skupine užívajúcej ibuprofén v porovnaní so skupinou užívajúcou koxiby), ale nebola štatisticky významná.

V pôvodnom stanovisku výboru PRAC k meta-analýzám siete spolupracovníkov CNT bolo vznesených niekoľko dôležitých otázok ohľadom štatistickej metodiky, ktoré zrejme obmedzili interpretáciu výsledkov, najmä pre tradičné lieky NSAID (tNSAID) vrátane ibuprofenu. Preto boli potrebné ďalšie vysvetlenia siete spolupracovníkov CNT týkajúce sa použitia nepriamych porovnaní liekov tNSAID, spracovania skúšaní, v ktorých sa nevyskytla žiadna udalosť a kratšieho ako priemerného sledovania v skúšaní s ibuprofénom, čo mohlo zvýšiť výsledky pre ibuprofén.

Odpoveďami siete spolupracovníkov CNT na otázky výboru PRAC sa potvrdilo, že skúšania, v ktorých sa nevyskytla žiadna udalosť a možná nevyrovnaná randomizácia pravdepodobne nezanesli do výsledkov meta-analýzy siete pre ibuprofén významnú odchýlku. Odpoveďami sa takisto potvrdilo, že je k dispozícii veľmi málo randomizovaných dôkazov priamo porovnávajúcich ibuprofén s placebom a že výsledky meta-analýzy siete sú odvodené najmä zo štúdií, ktoré priamo porovnávali koxiby s ibuprofénom. Výbor PRAC dospel k názoru, že je ťažké posúdiť rozsah akýchkoľvek odchýlok, ktoré mohli byť zanesené akýmkoľvek rozdielmi v skúmanej populácii a v trvaní štúdie.

Odpoveďami siete spolupracovníkov CNT sa tiež potvrdilo, že skúšania, v ktorých sa porovnával ibuprofén s placebom, boli kratšie ako skúšania, v ktorých sa porovnával ibuprofén s koxibmi, a preto je možné, že zahrnutie skúšaní, v ktorých sa porovnával ibuprofén s placebom do meta-analýzy siete by mohlo nadhodnotiť účinok liečby. Údaje získané v skúšaní s ibuprofénom v porovnaní s placebom sú príliš obmedzené na vyvodenie akýchkoľvek záverov o riziku.

Vzhľadom na nevyriešené nejasnosti ohľadom rozsahu potenciálnych odchýlok v meta-analýzách siete a vzhľadom na nedostatočné dostupné informácie priamo porovnávajúce ibuprofén s placebom výbor PRAC dospel k názoru, že akékoľvek závery o rozsahu kardiovaskulárneho rizika ibuprofenu vyvodené z tejto meta-analýzy majú byť založené na výsledkoch štúdií, v ktorých sa porovnával ibuprofén s koxibmi, a nie na nepriamych porovnaníach odvodených z meta-analýzy siete.

Výbor PRAC dospel k celkovému názoru, že z údajov zo skúšaní s koxibmi v porovnaní s ibuprofénom vyplýva, že kardiovaskulárne riziká ibuprofenu vo vysokej dávke môžu byť podobné ako v prípade koxibov.

Odporúčanie výboru PRAC je založené na niekoľkých ďalších zdrojoch údajov vrátane dostupných údajov z predchádzajúcich preskúmaní, klinických štúdií, publikovanej literatúry, ako aj údajov, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ibuprofén alebo dexibuprofén.

Výbor PRAC dospel k názoru, že údaje z klinických skúšaní naznačujú, že vysoké denné dávky ibuprofenu (2400 mg/deň) súvisia so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych udalostí (IM, mŕtvica), ktoré môže byť podobné ako v prípade koxibov alebo diklofenaku. Preskúmaním aktualizovaných epidemiologických údajov sa potvrdzujú zistenia predchádzajúcich preskúmaní v rámci EÚ a nenaznačuje, že ibuprofén v nízkych dávkach ( $\leq 1200$  mg/deň) súvisí so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych udalostí.

Výbor PRAC poznamenal, že k dispozícii nie sú žiadne alebo sú obmedzené údaje o arteriálnom trombotickom riziku ibuprofenu v dávkach 1200 mg až 2400 mg/deň, a preto sa nedá presne určiť, ako sa toto riziko mení v tomto dávkovacom rozsahu. Výbor PRAC však usúdil, že zvýšenie rizika so stúpajúcimi dávkami v rozsahu 1200 mg až 2400 mg/deň pravdepodobne závisí od dávky.

Vplyv trvania liečby ibuprofénom na kardiovaskulárne riziko sa neskúmal vo veľkom rozsahu, a preto nie je jasný.

Kardiovaskulárne riziko môže byť vyššie u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením a v tejto populácii sa preto treba vyhýbať vysokým dávkam ibuprofenu. Vysoké denné dávky sa neodporúčajú ani u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie.

Výbor PRAC usúdil, že aktuálne informácie o výrobku pre lieky obsahujúce ibuprofén už obsahujú dôležité informácie o kardiovaskulárnych rizikách. Informácie o používaní vysokých dávok ibuprofenu v určitých populáciách s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením a/alebo rizikovými faktormi pre arteriálne trombotické udalosti však vyžadujú ďalšie vysvetlenie, a preto má byť aktualizovaná časť 4.4 a 4.8.

Aj keď nie sú k dispozícii žiadne konkrétne údaje o kardiovaskulárnom riziku dexibuprofenu, očakáva sa podobné kardiovaskulárne riziko ako v prípade vysokých dávok ibuprofenu, keď sa dexibuprofén používa v ekvivalentných dávkach. Údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, vo veľkej miere podporujú definíciu vysokej dávky dexibuprofenu ako 50 % vysokej dávky ibuprofenu. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o výrobku pre dexibuprofén sa majú zmeniť rovnakým spôsobom ako informácie o výrobku pre ibuprofén.

Pokiaľ ide o interakciu medzi ibuprofénom a kyselinou acetylsalicylovou, výbor PRAC dospel k názoru, že nové farmakodynamické a epidemiologické údaje skúmajúce možnú interakciu medzi ibuprofénom a kyselinou acetylsalicylovou sú konzistentné so závermi predchádzajúceho preskúmania tejto otázky v rámci EÚ – že aj keď farmakodynamické štúdie dokazujú, že ibuprofén inhibuje protizrážavý účinok kyseliny acetylsalicylovej, keď sa podáva súbežne, klinické dôsledky takejto interakcie stále nie sú jasné. Výbor PRAC dospel tiež k záveru, že sa nedá vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok kyseliny acetylsalicylovej podávanej v nízkej dávke.

Výbor PRAC dospel k názoru, že v časti 4.5 a 5.1 je potrebná aktualizácia, ktorá bude odzrkadľovať aktuálne údaje o potenciálnom klinickom vplyve farmakodynamickej interakcie, keď sa ibuprofén užíva spolu s kyselinou acetylsalicylovou.

K dispozícii sú obmedzené údaje o potenciálnej interakcii medzi dexibuprofénom a kyselinou acetylsalicylovou. Z výsledkov jednej farmakodynamickej štúdie, ktoré predložil jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh v odpovedi na otázky výboru PRAC, však vyplýva, že dexibuprofén tiež znižuje protizrážavý účinok kyseliny acetylsalicylovej *ex vivo*. Výbor PRAC dospel k názoru, že akákoľvek aktualizácia informácií o výrobku pre ibuprofén sa má vzťahovať aj na informácie o výrobku

pre dexibuprofén, pričom treba vziať na vedomie všetky konkrétne informácie o dexibuproféne, napr. ekvivalentnú dávku.

Odporúčanie aktualizovať informácie o výrobku sa má vzťahovať na všetky lieky obsahujúce ibuprofén a dexibuprofén, bez ohľadu na maximálnu odporúčanú dennú dávku.

Na základe všetkých uvedených skutočností výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce ibuprofén a dexibuprofén (systémové formy) je naďalej priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o výrobku.

### **Celkový záver a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh**

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov o dohľade nad liekmi pre lieky obsahujúce ibuprofén a dexibuprofén (systémové formy),
- výbor PRAC vzal na vedomie celkové dostupné údaje týkajúce sa kardiovaskulárneho rizika liekov obsahujúcich ibuprofén a dexibuprofén a týkajúce sa potenciálnej interakcie medzi ibuprofénom/dexibuprofénom a kyselinou acetylsalicylovou, vzal na vedomie závery z predchádzajúcich preskúmaní, údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh a ďalšie údaje od nezávislých výskumníkov,
- výbor PRAC usúdil, že pokiaľ ide o arteriálne trombotické riziká ibuprofénu, dostupné údaje z randomizovaných klinických skúšaní, pozorovacích štúdií a individuálnych epidemiologických štúdií vrátane ich meta-analýzy podporujú názor, že ibuprofén vo vysokých dávkach (najmenej 2400 mg denne) súvisí so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí. Z dostupných údajov nevyplýva, že ibuprofén v nízkych dávkach (1200 mg denne alebo menej) súvisí so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí,
- výbor PRAC usúdil, že aj keď nie sú k dispozícii žiadne konkrétne údaje o kardiovaskulárnom riziku dexibuprofénu, očakáva sa podobné kardiovaskulárne riziko ako v prípade vysokých dávok ibuprofénu, keď sa dexibuprofén používa v ekvivalentných dávkach,
- výbor PRAC usúdil, že pokiaľ ide o interakciu medzi ibuprofénom/dexibuprofénom a kyselinou acetylsalicylovou, dostupné farmakodynamické štúdie dokazujú, že ibuprofén/dexibuprofén inhibuje protizrážavý účinok kyseliny acetylsalicylovej, keď sa podáva súbežne. Dostupné epidemiologické údaje však nedokazujú klinicky významnú interakciu, ale možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofénu môže znížiť kardioprotektívny účinok kyseliny acetylsalicylovej podávanej v nízkej dávke sa nemôže vylúčiť,
- výbor PRAC usúdil, že aktuálne informácie o výrobku pre lieky obsahujúce ibuprofén a dexibuprofén už obsahujú dôležité informácie o kardiovaskulárnych rizikách a farmakodynamickej interakcii s kyselinou acetylsalicylovou. Výbor PRAC však dospel k záveru, že informácie o rizikách súvisiacich s používaním ibuprofénu/dexibuprofénu vo vysokých dávkach v určitých populáciách s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením a/alebo rizikovými faktormi pre arteriálne trombotické udalosti vyžadujú ďalšie vysvetlenie, ako aj niektoré ďalšie informácie o potenciálnom klinickom vplyve farmakodynamickej interakcie, keď sa tieto lieky užívajú spolu s kyselinou acetylsalicylovou.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce ibuprofén a dexibuprofén (systémové formy) je naďalej priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o výrobku.

Výbor PRAC preto odporučil zmenu v povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I, a zmeny príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

### **Zhoda koordinačnej skupiny CMDh**

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC z 10. apríla 2015 podľa článku 107 písm. k ods. 1) a 2) smernice 2001/83/ES a súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a so zmenou v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ibuprofén alebo dexibuprofén (systémové formy) uvedené v prílohe III.

Časový harmonogram na plnenie zhody je uvedený v prílohe IV.