

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Ibuprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo, ki se uporablja za zmanjšanje vnetja, bolečine in povišane telesne temperature. Zdravilo se pogosto uporablja in je splošno dostopno brez recepta, običajno v odmerkih  $\leq 1200$  mg na dan, za zdravljenje različnih stanj, kot so bolečine, povišana telesna temperatura, revmatske bolezni in manjše težave. Ibuprofen se predpisuje tudi za kronično zdravljenje revmatskih bolezni, kot je osteoartritis (običajno v odmerkih, večjih od 1200 mg na dan).

Ibuprofen vsebuje enake količine R(-)-ibuprofena in S(+)-ibuprofena. Ker je protivnetno in analgetično delovanje posledica S(+)-enantiomera, in ne R(-)-enantiomera, je kot zdravilo na voljo tudi deksibuprofen, ki vsebuje samo S(+)-ibuprofen. Odobrene indikacije za deksibuprofen so podobne kot za ibuprofen.

V zadnjih letih so skrbno spremljali srčno-žilna tveganja, povezana z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, med drugim tudi z ibuprofenom. Zaključek predhodnega pregleda, opravljenega leta 2006, je bil, da je celotna skupina nesteroidnih protivnetnih zdravil povezana s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke, vendar je tveganje večje pri selektivnih zaviralcih ciklooksigenaze-2 (COX-2), ki jim pravimo tudi koksibi. Podatki iz kliničnih preskušanj so takrat kazali na to, da bi ibuprofen v velikih odmerkih (2400 mg na dan) lahko bil povezan s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer s srčnim infarktom ali možgansko kapjo). Epidemiološke študije pa na splošno niso pokazale, da bi bil tudi ibuprofen v manjših odmerkih ( $\leq 1200$  mg na dan) povezan s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke, zlasti za srčni infarkt (MI)<sup>1</sup>.

V drugem vrednotenju, ki ga je leta 2012 opravil odbor CHMP, so proučili vse razpoložljive do takrat objavljene dokaze iz epidemioloških študij ter metaanaliz kliničnih preskušanj in opazovalnih študij ter tudi rezultate raziskovalnega projekta o „varnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil“ (SOS), ki ga je v okviru Sedmega okvirnega programa financirala Evropska komisija. V pregledu so na podlagi razpoložljivih dokazov prišli do enakega zaključka kot v prejšnjih pregledih, in sicer da je ibuprofen v velikih odmerkih lahko povezan s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke, medtem ko ibuprofen v manjših odmerkih s tovrstnim tveganjem ni dosledno povezan<sup>2</sup>.

Po pregledu leta 2012 je kolaborativna mreža preskuševalcev koksibov in tradicionalnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (Coxib and traditional NSAID Trialists – CNT) objavila rezultate obsežne metaanalize več kot 600 randomiziranih kliničnih preskušanj. Rezultati so pokazali, da bi srčno-žilno tveganje pri uporabi ibuprofena v velikih odmerkih (2400 mg) lahko bilo podobno kot pri uporabi zaviralcev COX-2<sup>3</sup>.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega in glede na razširjenost uporabe ibuprofena je Združeno kraljestvo menilo, da je v interesu Unije, da zdravila za sistemsko uporabo, ki vsebujejo ibuprofen in deksibuprofen, napoti na odbor PRAC in od njega zahteva, da poda priporočilo v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES o tem, ali je zaradi novih dokazov o tveganju za trombotične dogodke pri uporabi velikih odmerkov, tj. 2400 mg na dan ali več, pri odraslih in novih dokazov o medsebojnem delovanju z nizkoodmerno acetilsalicilno kislino treba posodobiti priporočila za zdravstvene delavce in

---

1 Informacije o pregledu, opravljenem leta 2006, so na voljo na spletni povezavi

[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 Informacije o pregledu, opravljenem leta 2012, so na voljo na spletni povezavi

[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 Učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil na ožilje in zgornja dihala: metanalize podatkov o posameznih preizkušancih iz randomiziranih preskušanj); kolaborativna mreža preskuševalcev koksibov in tradicionalnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (CNT). The Lancet – 30. maj 2013

bolnike, vključno z opozorili in kontraindikacijami, trenutno vključenimi v informacije o zdravilih, ki vsebujejo ibuprofen, oziroma poda mnenje, ali so potrebni kakršni koli drugi regulativni ukrepi.

V sklop postopka so bila vključena zdravila, ki vsebujejo (racemni) ibuprofen in deksibuprofen (S(+)-ibuprofen). Čeprav je na voljo zelo malo podatkov o tveganju za arterijske trombotične dogodke pri uporabi deksibuprofena in o morebitnem medsebojnem delovanju deksibuprofena in nizkoodmerne acetilsalicilne kisline, je mogoče upravičeno domnevati, da so tveganja pri deksibuprofenu podobna kot pri (racemnem) ibuprofenu, zato je bil deksibuprofen vključen v sklop tega napotitvenega postopka.

V sklop napotitvenega postopka so bile vključene samo sistemske formulacije (npr. peroralne formulacije, rektalne farmacevtske oblike), ne pa tudi zdravila, odobrena samo za uporabo pri otrocih, in topične farmacevtske oblike, ki učinkujejo lokalno ob majhni sistemski absorpciji (npr. kreme, geli, pršila, vaginalne farmacevtske oblike in farmacevtske oblike za oko).

Rezultati metaanalize kolaborativne mreže CNT, ki so bili eden od razlogov za začetek tega pregleda, so pokazali, da so veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan) znatno povečali število pomembnejših koronarnih dogodkov (srčni infarkt ali koronarna bolezen srca (KBS) s smrtnim izidom), ne pa tudi pomembnejših žilnih dogodkov (srčni infarkt brez smrtnega izida, koronarna smrt, srčni infarkt ali KBS s smrtnim izidom, možganska kap brez smrtnega izida, možganska kap s smrtnim izidom, kakršna koli oblika možganske kapi in druga žilna smrt). Prilagojeno razmerje stopnje za ibuprofen v primerjavi s placebom pri pomembnejših koronarnih dogodkih in pomembnejših žilnih dogodkih je bilo 2,22 (1,10–4,48) oziroma 1,44 (0,89–2,33). Pri primerjavah koksibov in ibuprofena so bila razmerja stopenj v korist koksibov tako pri pomembnejših koronarnih dogodkih kot pri pomembnejših žilnih dogodkih (tj. tveganje je bilo rahlo večje pri ibuprofenu kot pri skupini koksibov), vendar razlika ni bila statistično pomembna.

Ko je odbor PRAC prvič obravnaval metaanalizo kolaborativne mreže CNT, so se pojavila številna pomembna vprašanja v zvezi s statistično metodologijo, ki so vplivala na omejeno interpretacijo rezultatov, zlasti tistih za tradicionalna nesteroidna protivnetna zdravila, vključujoč ibuprofen. Odbor je zato od kolaborativne mreže CNT zahteval dodatna pojasnila glede uporabe posrednih primerjav za tradicionalna nesteroidna protivnetna zdravila, obravnavanja preskušanj brez neželenih dogodkov in podpovprečno kratkega trajanja spremljanja v preskušanjih z ibuprofenom, ki bi lahko vplivali na pristranskost rezultatov v korist ibuprofena.

Odgovori kolaborativne mreže CNT na vprašanja odbora PRAC so potrdili, da ni verjetno, da bi preskušanja brez neželenih dogodkov in morebitna neenaka randomizacija povzročili pomembno pristranskost rezultatov metaanalize kolaborativne mreže za ibuprofen. Prav tako so odgovori potrdili, da je na voljo zelo malo randomiziranih dokazov, ki bi neposredno primerjali ibuprofen in placebo, in da rezultati metaanalize kolaborativne mreže izhajajo predvsem iz študij, v katerih so neposredno primerjali koksibe in ibuprofen. Odbor PRAC je menil, da je zato težko presoditi, kakšen je obseg pristranskosti, ki bi lahko bila posledica morebitnih razlik v študijski populaciji in trajanju študije.

Odgovori kolaborativne mreže CNT so potrdili tudi, da so bila preskušanja, v katerih so primerjali ibuprofen in placebo, krajša kot preskušanja, v katerih so primerjali ibuprofen in koksibe, zato obstaja možnost, da so zaradi vključitve preskušanj, v katerih so primerjali ibuprofen in placebo, v metaanalizo zabeležili večji učinek zdravljenja od dejanskega. Podatki iz preskušanj, v katerih so primerjali ibuprofen in placebo, so preveč omejeni, da bi lahko podali kakršne koli zaključke o tveganju.

Ob upoštevanju nejasnosti glede obsega morebitnih pristranskosti v metaanalizi kolaborativne mreže in pomanjkanja razpoložljivih podatkov o neposredni primerjavi ibuprofena in placeba je odbor PRAC menil, da bi morali kakršni koli zaključki o obsegu srčno-žilnega tveganja, povezanega z ibuprofenom, ki bi jih podali na podlagi te metaanalize, temeljiti na rezultatih študij, v katerih so primerjali ibuprofen in koksibe, in ne na posrednih primerjavah, ki izhajajo iz metaanalize kolaborativne mreže.

Na splošno je odbor PRAC menil, da podatki iz preskušanj, v katerih so primerjali ibuprofen in koksibe, kažejo, da je srčno-žilno tveganje, povezano z velikimi odmerki ibuprofena, podobno kot pri uporabi koksibov.

Na priporočilo odbora PRAC je vplivalo tudi več drugih virov podatkov, med drugim razpoložljivi podatki iz predhodnih pregledov, kliničnih študij in objavljene literature ter podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen ali deksibuprofen.

Odbor PRAC je menil, da podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da so veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan) povezani s povečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke (srčni infarkt, možgansko kap), ki bi lahko bilo podobno tveganju, opaženemu pri uporabi koksibov ali diklofenaka. Pregled posodobljenih epidemioloških podatkov je potrdil ugotovitve iz predhodnih pregledov na ravni EU in ni pokazal, da bi bil tudi ibuprofen v majhnih odmerkih ( $\leq 1200$  mg/dan) povezan s povečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke.

Odbor PRAC je ugotovil, da podatkov o tveganju za arterijske trombotične dogodke, povezanem z odmerki ibuprofena med 1200 mg in 2400 mg/dan, ni oziroma so omejeni, zato ni mogoče ugotoviti, kako točno se tveganje spreminja znotraj tega razpona odmerkov. Kljub temu je odbor PRAC menil, da je verjetno, da se s povečevanjem odmerkov od 1200 mg do 2400 mg/dan povečuje tudi tveganje, ki je odvisno od odmerka.

Vpliva trajanja zdravljenja z ibuprofenom na srčno-žilno tveganje niso obsežno raziskali, zato njegov vpliv ni jasen.

Srčno-žilno tveganje je lahko večje pri bolnikih s srčno-žilno boleznijo, zato se je pri tej populaciji treba izogibati uporabi velikih odmerkov ibuprofena. Podobno je uporabo velikih dnevnih odmerkov treba odsvetovati pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilno bolezen.

Odbor PRAC je menil, da na splošno trenutne informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ibuprofen, že vsebujejo primerne informacije o srčno-žilnih tveganjih. Vendar pa je treba podrobneje razjasniti informacije o uporabi velikih odmerkov ibuprofena pri določenih populacijah z že obstoječo srčno-žilno boleznijo in/ali dejavniki tveganja za arterijske trombotične dogodke, zato je treba ustrezno posodobiti poglavji 4.4 in 4.8.

Čeprav niso na voljo nobeni specifični podatki o srčno-žilnem tveganju, povezanem z deksibuprofenom, je mogoče pričakovati podobno srčno-žilno tveganje pri uporabi velikih odmerkov ibuprofena in odmerkov deksibuprofena enakih jakosti. Podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so obširno podprli opredelitev, da je velik odmerek deksibuprofena enak 50 % velikega odmerka ibuprofena. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo deksibuprofen, spremeniti enako kot informacije o zdravilih, ki vsebujejo ibuprofen.

V zvezi z medsebojnim delovanjem ibuprofena in acetilsalicilne kisline je odbor PRAC menil, da so novi farmakodinamični in epidemiološki podatki o možnem medsebojnem delovanju ibuprofena in acetilsalicilne kisline skladni z zaključki predhodnega pregleda tega vprašanja, opravljenega po vsej EU, tj. da farmakodinamične študije sicer kažejo, da ibuprofen zavira antiagregacijsko delovanje acetilsalicilne kisline, kadar se uporabljata sočasno, vendar klinične posledice tega medsebojnega delovanja še vedno niso jasne. Prav tako je odbor PRAC zaključil, da ni mogoče izključiti možnosti, da bi redna dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjšala kardioprotektivne učinke nizkoodmerne acetilsalicilne kisline.

Odbor PRAC je menil, da je treba posodobiti poglavji 4.5 in 5.1, tako da se vključijo najnovejši podatki o možnem kliničnem učinku farmakodinamične interakcije, kadar se ibuprofen uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino.

O morebitnem medsebojnem delovanju deksibuprofena in acetilsalicilne kisline so na voljo omejeni podatki. Vendar rezultati ene farmakodinamične študije, ki jo je v okviru odgovorov na vprašanja odbora PRAC predložil eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, kažejo, da tudi deksibuprofen zmanjša antiagregacijski učinek acetilsalicilne kisline *ex vivo*. Odbor PRAC je menil, da je treba vse posodobitve informacij o zdravilih, ki vsebujejo ibuprofen, vključiti tudi v informacije o zdravilih, ki vsebujejo deksibuprofen, in pri tem upoštevati podatke, specifične za deksibuprofen, npr. odmerke enake jakosti.

Priporočilo za posodobitev podatkov informacij o zdravilu mora veljati za vsa zdravila, ki vsebujejo ibuprofen in deksibuprofen, ne glede na največji priporočeni dnevni odmerek.

Ob upoštevanju vsega navedenega zgoraj je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ibuprofen in deksibuprofen (sistemske formulacije), še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

### **Splošen zaključek in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožena za zdravila, ki vsebujejo ibuprofen in deksibuprofen (sistemske formulacije);
- odbor PRAC je proučil vse razpoložljive podatke v zvezi s srčno-žilnim tveganjem, povezanim z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen in deksibuprofen, in v zvezi z možnim medsebojnim delovanjem ibuprofena/deksibuprofena in acetilsalicilne kisline, pri čemer je upošteval zaključke iz predhodnih pregledov, podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ter dodatne podatke neodvisnih raziskovalcev;
- odbor PRAC je menil, da je na podlagi dosedanjih razpoložljivih podatkov iz randomiziranih kliničnih preskušanj, opazovalnih študij in posameznih epidemioloških študij, vključno z metaanalizo teh študij, v zvezi s tveganji za arterijske trombotične dogodke, povezane z ibuprofenom, mogoče zaključiti, da je ibuprofen v velikih odmerkih (2400 mg na dan ali več) povezan s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke. Ugotovili so, da bi to tveganje lahko bilo podobno kot pri uporabi selektivnih zaviralcev COX-2. Razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bil tudi ibuprofen v majhnih odmerkih (1200 mg na dan ali manj) povezan s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke;
- odbor PRAC je menil, da je kljub temu, da niso na voljo nobeni specifični podatki o srčno-žilnem tveganju, povezanem z deksibuprofenom, mogoče pričakovati podobno srčno-žilno tveganje pri uporabi velikih odmerkov ibuprofena in odmerkov deksibuprofena enakih jakosti;
- odbor PRAC je v zvezi z medsebojnim delovanjem ibuprofena/deksibuprofena in acetilsalicilne kisline menil, da dosedanje razpoložljive farmakodinamične študije kažejo, da ibuprofen/deksibuprofen zavira antiagregacijske učinke acetilsalicilne kisline, kadar se zdravili uporabljata sočasno. Po drugi strani epidemiološki podatki, ki so trenutno na voljo, ne kažejo klinično pomembnega medsebojnega delovanja, vendar možnosti, da bi redna dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjšala kardioprotektivne učinke nizkoodmerne acetilsalicilne kisline, ni mogoče izključiti;
- odbor PRAC je menil, da na splošno trenutne informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ibuprofen in deksibuprofen, že vsebujejo primerne informacije o srčno-žilnih tveganjih in farmakodinamičnih interakcijah z acetilsalicilno kislino. Vendar pa je odbor PRAC zaključil, da je treba podrobneje razjasniti informacije o tveganjih, povezanih z uporabo velikih odmerkov

ibuprofena/deksibuprofena pri določenih populacijah z že obstoječo srčno-žilno boleznijo in/ali dejavniki tveganja za arterijske trombotične dogodke, ter dodati nekaj informacij o možnem kliničnem učinku farmakodinamične interakcije ob sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino.

Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ibuprofen in deksibuprofen (sistemske formulacije), še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor PRAC je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki so navedena v Prilogi I, skladno s spremembami ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC.

### **Sporazum skupine CMDh**

Skupina CMDh se je po proučitvi priporočila, ki ga je dne 10. aprila 2015 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES izdal odbor PRAC, strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki odbora PRAC in s spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo ibuprofen ali deksibuprofen (sistemske formulacije), kot je določeno v Prilogi III.

Časovni razpored za izvajanje sporazuma je opredeljen v Prilogi IV.