

## **Приложение II**

### **Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба**

## Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба

Ибупрофен е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), използвано за намаляване на възпалението, болката и температурата. Използва се често и е широко достъпен без лекарско предписание, обикновено в дози  $\leq 1200$  mg дневно, за лечение на различни състояния, включително болка, температура, ревматични състояния и леки заболявания. Ибупрофен се предписва също за продължителното лечение на ревматични заболявания като остеоартрит (обикновено в дози над 1200 mg дневно).

Ибупрофен съдържа равни количества R(-)-ибупрофен и S (+)-ибупрофен. Тъй като S(+)-енантиомер осигурява противовъзпалителен и обезболяващ ефект, а не R(-)-енантиомер, дексипрофен, който съдържа само S(+)-ибупрофен, също се предлага като лекарствен продукт. Разрешените показания за дексипрофен са подобни на тези на ибупрофен.

Сърдечносъдовият (CV) риск, свързан с НСПВС, включително ибупрофен, е предмет на задълбочен преглед през последните години. Предишен преглед, проведен през 2006 г., заключава, че класът на НСПВС е свързан с повишен риск от артериални тромботични събития, въпреки че рискът, свързан със селективните циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори (известни също като коксиби), се счита за по-висок. Данни от клинични изпитвания по това време показват, че при висока доза (2400 mg дневно) ибупрофен може да бъде свързан с повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Като цяло епидемиологичните проучвания не показват повишен риск от артериални тромботични събития, по-специално инфаркт на миокарда (МИ), във връзка с употребата на ибупрофен при ниски дози ( $\leq 1200$  mg дневно)<sup>1</sup>.

Друга оценка, направена от CHMP през 2012 г., взема предвид всички налични доказателства от епидемиологични проучвания, публикувани до този момент, както и мета-анализи на клинични изпитвания и обсервационни проучвания, както и резултатите от изследователския проект „Безопасността на нестероидните противовъзпалителни средства“ (SOS), финансиран от Европейската комисия в рамките на Седмата рамкова програма. Въз основа на наличните доказателства, прегледът заключава, в съответствие с предишните заключения, че при висока доза ибупрофен може да бъде свързан с повишен риск от артериални тромботични събития и че ибупрофен при ниски дози не е свързан с повишен риск от артериални тромботични събития<sup>2</sup>.

След прегледа от 2012 г. съвместната група на изследователите, провеждащи изпитвания на коксиби и традиционни НСПВС (CNT), публикува резултати от широкообхватен мета-анализ на повече от 600 рандомизирани клинични изпитвания. Резултатите показват, че сърдечносъдовият риск при високи дози ибупрофен (2400 mg) може да бъде подобен на този при COX-2 инхибиторите<sup>3</sup>.

В контекста на гореизложеното и като се има предвид широката употреба на ибупрофен, Обединеното кралство счита, че е в интерес на Съюза да отнесе въпроса за продуктите за

---

1 Информация за прегледа от 2006 г. е налична на адрес

[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 Информация за прегледа от 2012 г. е налична на адрес

[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 (Съдови и гастроинтестинални ефекти на нестероидни противовъзпалителни средства: мета-анализи на данни от индивидуален участник в рандомизирани изпитвания. Сътрудничество на изследователите, провеждащи изпитвания на коксиби и традиционни НСПВС (CNT). „The Lancet“ — 30 май 2013 г.)

системна употреба, съдържащи ибупрофен и дексипрофен, до PRAC и да поиска Комитетът да даде своята препоръка съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно това дали новите доказателства за риска от тромботични събития, когато се използват високи дози, дози от или над 2400 mg на ден, при възрастни, и новите доказателства за взаимодействие с ниски дози ацетилсалицилова киселина изискват актуализация на съветите към здравните специалисти и пациентите, включително на предупрежденията или противопоказанията, описани в настоящата информация за продукта за ибупрофен, и дали са необходими други регулаторни мерки.

Обхватът на процедурата включва лекарствени продукти, съдържащи (рацемат) ибупрофен и дексипрофен (S(+)-ибупрофен). Въпреки че има много малко налични данни по отношение на артериални тромботични рискове, свързани с дексипрофен, както и по отношение на евентуално взаимодействие между дексипрофен и ниски дози ацетилсалицилова киселина, има основание да се предполага, че дексипрофен има сходни рискове с (рацемат) ибупрофен, което е основание за неговото включване в обхвата на тази процедура на отнасяне.

Обхватът на процедурата на отнасяне включва само системни лекарствени форми (например перорални форми, ректални препарати), но не включва продукти, разрешени за употреба само при деца, или препарати за локално приложение, предназначени за локално действие с ниска системна абсорбция (например кремове, гелове, спрейове, вагинални и офталмологични препарати).

В резултатите от мета-анализа на мрежата за сътрудничество CNT, който отчасти стана причина за предприемането на този преглед, високите дози ибупрофен (2400 mg/ден) значително увеличават големите коронарни събития (MCE) (фатален МИ или исхемична болест на сърцето (ИБС), но не големите съдови събития (MVE) (нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт, МИ или смърт от ИБС, нефатален инсулт, фатален инсулт, инсулт и смърт поради друга съдова причина). Коригираното съотношение на честотата за MCE и MVE за ибупрофен спрямо плацебо е съответно 2,22 (1,10-4,48) и 1,44 (0,89-2,33). При сравняване на коксиб с ибупрофен съотношението на честотите е благоприятно за коксибите и по отношение на MCE, и по отношение на MVE (т.е. леко повишен риск в групата с ибупрофен спрямо групата с коксиби), но не е статистически значимо.

В първоначалното разглеждане на мета-анализите на мрежата за сътрудничество CNT от PRAC са повдигнати редица важни въпроси относно статистическата методология, които се считат за ограничаващи при интерпретацията на резултатите, по-специално за традиционните НСПВС (ТНСПВС), включително ибупрофен. Поради това от групата за сътрудничество CNT са поискани допълнителни разяснения за използването на косвени сравнения за традиционните НСПВС, за използването на изпитвания без събития и изпитвания с по-кратко проследяване от средното за ибупрофен, които биха могли да отклонят резултатите в полза на ибупрофен.

Отговорите на мрежата за сътрудничество CNT на въпросите на PRAC потвърждават, че е малко вероятно изпитванията без събития и възможната неравностойна рандомизация да са причина за значително отклонение в резултатите на мрежата при мета-анализа за ибупрофен. Отговорите също потвърждават, че има много малко рандомизирани доказателства, директно сравняващи ибупрофен с плацебо, и че резултатите от мета-анализа на мрежата са извлечени основно от проучвания, които пряко сравняват коксиби с ибупрофен. PRAC счита, че това затруднява преценката на размера на отклоненията, които може да са били внесени от разлики в популацията на проучването и от продължителността на проучванията.

Отговорите на мрежата за сътрудничество CNT също потвърждават, че изпитванията, които сравняват ибупрофен с плацебо, са по-кратки по продължителност от изпитванията, които сравняват ибупрофен с коксиби, и по този начин е възможно включването на изпитванията, сравняващи ибупрофен с плацебо, в мета-анализа на мрежата да доведе до завишени резултати

по отношение на ефекта от лечението. Данните, предоставени от изпитвания с ибупрофен спрямо плацебо, са твърде ограничени, за да се направят заключения за риска.

Като се имат предвид нерешените несигурности по отношение на размера на потенциалните отклонения в мета-анализа на мрежата и оскъдността на наличната информация, директно сравняваща ибупрофен с плацебо, PRAC счита, че всички заключения за степента на сърдечносъдовия риск на ибупрофен, извлечени от този мета-анализ, трябва да се основават на резултатите от проучвания, които сравняват ибупрофен с коксиби, а не на косвените сравнения, получени от мета-анализа на мрежата.

Като цяло PRAC е на мнение, че данните от изпитвания на коксиб спрямо ибупрофен показват, че сърдечносъдовият риск при висока доза ибупрофен може да е сходен с този при коксибите.

Няколко други източници на данни послужиха за формулирането на препоръката на PRAC, включително налични данни от предишни прегледи, клинични проучвания, публикации, както и данните, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) на лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен или дексипрофен.

PRAC е на мнение, че данните от клинични изпитвания показват, че високите дневни дози на ибупрофен (2400 mg/ден) са свързани с повишен риск от сърдечносъдови инциденти (МИ, мозъчен инсулт), който може да бъде сходен с този, наблюдаван при коксибите или диклофенак. Прегледът на актуалните епидемиологични данни потвърждава констатациите от предишни прегледи на ЕС и не предполага, че ибупрофен при ниски дози ( $\leq 1200$  mg/дневно) е свързан с повишен риск от сърдечносъдови инциденти.

PRAC посочва, че липсват или са налични ограничени данни за риска от артериална тромбоза при ибупрофен в дози между 1200 mg и 2400 mg/ден, така че не може да се определи точно как се променя рискът над този диапазон на дозата. Въпреки това PRAC счита, че вероятно има зависимо от дозата увеличение на риска при нарастващи дози между 1200 mg и 2400 mg/ден.

Ефектът от продължителността на лечение с ибупрофен върху сърдечносъдовия риск не е обстойно проучен и поради това е несигурен.

Сърдечносъдовият риск може да бъде по-висок при пациенти със сърдечносъдови заболявания и при тази популация трябва да се избягват високи дози ибупрофен. По същия начин високи дневни дози не трябва да се препоръчват при пациенти с рискови фактори за сърдечносъдови заболявания.

PRAC счита, че като цяло сегашната информация за продукта на ибупрофен-съдържащи продукти вече съдържа ясна информация относно сърдечносъдовите рискове. Въпреки това информацията за използването на високи дози ибупрофен в определени популации с предшестващо сърдечносъдово заболяване и/или рискови фактори за артериални тромботични събития заслужава допълнително изясняване и следователно трябва да бъдат направени актуализации в точки 4.4 и 4.8.

Въпреки че няма специфични данни за сърдечносъдов риск при дексипрофен, се очаква сърдечносъдов риск, подобен на този при висока доза ибупрофен, когато дексипрофен се използва при еквивалентни дози. Представените от ПРУ данни подкрепят определението за висока доза дексипрофен като 50% от високата доза ибупрофен. PRAC заключи, че информацията за продукта на дексипрофен следва да бъде изменена по същия начин като информацията на продукта за ибупрофен.

Що се отнася до взаимодействието между ибупрофен и ацетилсалициловата киселина, PRAC е на мнение, че новите фармакодинамични и епидемиологични данни, изследващи възможно взаимодействие между ибупрофен и ацетилсалицилова киселина, съответстват на заключенията

от предишния общоевропейски преглед по този въпрос — че докато фармакодинамичните проучвания показват, че ибупрофен инхибира антитромбоцитния ефект на ацетилсалициловата киселина, когато се прилагат едновременно, клиничните последиствия от такова взаимодействие са все още несигурни. PRAC заключи, че възможността редовната, дългосрочна употреба на ибупрофен да намали кардиопротективния ефект на ниски дози ацетилсалицилова киселина не може да се изключи.

PRAC счита, че е необходимо да се актуализират точки 4.5 и 5.1, за да отразят текущите данни за потенциалния клиничен ефект на фармакодинамичното взаимодействие, когато ибупрофен се приема с ацетилсалицилова киселина.

Има ограничени налични данни за потенциално взаимодействие между дексибупрофен и ацетилсалицилова киселина. Въпреки това резултатите от едно-единствено фармакодинамично проучване, представено от един от ПРУ в отговор на въпросите на PRAC, предполагат, че дексибупрофен също така намалява антитромбоцитния ефект на ацетилсалициловата киселина *ex vivo*. PRAC счита, че всяка актуализация на информацията за продукта за ибупрофен трябва да се приложи и в информацията за продукта за дексибупрофен, като се вземат предвид всички специфични детайли за дексибупрофен, например еквивалентната доза.

Препоръката за актуализиране на информацията за продукта е приложима за всички лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен и дексибупрофен, независимо от максималната препоръчителна дневна доза.

След като се запозна с изложеното по-горе, PRAC заключава, че съотношението полза-риск за лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен и дексибупрофен (системни лекарствени форми), остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта.

### **Цялостно заключение и основания за промяната в условията на разрешенията за употреба**

Като има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, следствие от данните за лекарствена безопасност на лекарствените продукти, съдържащи ибупрофен и дексибупрофен (системни лекарствени форми).
- PRAC взе предвид всички съществуващи данни по отношение на сърдечносъдовия риск във връзка с лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен, и лекарствени продукти, съдържащи дексибупрофен, и във връзка с потенциалното взаимодействие между ибупрофен/дексибупрофен и ацетилсалицилова киселина, признавайки заключенията от предишни прегледи, представените данни от притежателите на разрешенията за употреба, както и допълнителните данни от независими изследователи.
- PRAC взе предвид, че по отношение на артериалните тромботични рискове при ибупрофен, наличните към днешна дата данни от рандомизирани клинични изпитвания, обсервационни проучвания и отделни епидемиологични проучвания, включително мета-анализа от тях, са в подкрепа на това, че ибупрофен при високи дози (2400 mg или над тази доза дневно ) се свързва с повишен риск от артериални тромботични събития. Установено е, че този риск може да бъде сходен с този при селективните COX-2 инхибитори. Наличните данни не показват, че ибупрофен при ниски дози (равни на или по-ниски от 1200 mg на ден) е свързан с повишен риск от артериални тромботични събития.

- PRAC взе предвид, че въпреки липсата на специфични данни за сърдечносъдовия риск при дексибупрофен, се очаква подобен сърдечносъдов риск на този при висока доза ибупрофен, когато дексибупрофен се използва в еквивалентни дози.
- PRAC взе предвид, че по отношение на взаимодействието между ибупрофен/дексибупрофен и ацетилсалицилова киселина, наличните досега фармакодинамични проучвания показват, че ибупрофен/дексибупрофен инхибира антитромбоцитния ефект на ацетилсалициловата киселина, когато се прилага едновременно. Наличните до момента епидемиологични данни не показват обаче клинично значимо взаимодействие, но възможността редовната, дългосрочна употреба на ибупрофен да намали кардио-протективния ефект на ниски дози ацетилсалицилова киселина не може да се изключи.
- PRAC счита, че като цяло сегашната информация за продукти, съдържащи ибупрофен/дексибупрофен, вече съдържа ясна информация относно сърдечносъдови рискове и относно фармакодинамичното взаимодействие с ацетилсалицилова киселина. Въпреки това PRAC заключи, че информация за рисковете, свързани с използването на високи дози ибупрофен/дексибупрофен в определени популации с предшестващо сърдечносъдово заболяване и/или рискови фактори за артериални тромботични събития, заслужава допълнително изясняване, както и допълнителна информация относно потенциалния клиничен ефект на фармакодинамично взаимодействие, когато се приемат с ацетилсалицилова киселина.

PRAC заключава, че съотношението полза-риск за лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен/дексибупрофен (системни лекарствени форми), остава благоприятно при спазване на одобрените промени в информацията за продукта.

Поради това PRAC препоръчва изменението на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, посочени в Приложение I, като с тази цел в Приложение III от препоръката на PRAC са поместени съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката.

### **Споразумение на CMDh**

След като разгледа препоръката PRAC от 10 април 2015 г., съгласно член 107к, параграфи 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh приема общите научни заключения на PRAC и на промяната в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен или дексибупрофен (системни лекарствени форми), както е посочено в Приложение III.

Графикът за изпълнение на споразумението е поместен в Приложение IV.