

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID) používané ke zmírnění zánětu, bolesti a horečky. Používá se běžně a je široce dostupný bez lékařského předpisu, obvykle v dávkách $\leq 1\,200$ mg denně, k léčbě řady stavů zahrnujících bolest, horečku, revmatická onemocnění a menší zdravotní obtíže. Ibuprofen se také předepisuje k chronické léčbě revmatických onemocnění, například osteoartritidy (obvykle v dávkách vyšších než $1\,200$ mg denně).

Ibuprofen obsahuje stejné množství ibuprofenu R(-) a ibuprofenu S(+). Vzhledem k tomu, že nositelem protizánětlivé a analgetické účinnosti je enantiomer S(+), nikoliv enantiomer R(-), je ve formě léčivého přípravku dostupný také dexibuprofen, který obsahuje pouze ibuprofen S(+). Schválené indikace dexibuprofenu jsou podobné jako u ibuprofenu.

V posledních letech je přísně zkoumáno kardiovaskulární riziko NSAID, včetně ibuprofenu. Předchozí přezkoumání provedené v roce 2006 dospělo k závěru, že léčiva NSAID jsou jako třída spojena se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod, i když bylo riziko považováno za vyšší u selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) (známých také jako koxiby). Údaje z klinických studií v té době naznačovaly, že ibuprofen ve vysoké dávce ($2\,400$ mg denně) může být spojen se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévních mozkových příhod). Celkově epidemiologické studie nenaznačují, že by byl se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod, zejména infarktu myokardu, spojen ibuprofen v nízkých dávkách ($\leq 1\,200$ mg denně)¹.

Další hodnocení, které provedl výbor CHMP v roce 2012, zohlednilo všechny v té době dostupné publikované důkazy z epidemiologických studií a také z metaanalýz klinických studií a pozorovacích studií i výsledky výzkumného projektu „bezpečnost nesteroidních protizánětlivých léčiv“ (SOS), který financovala Evropská komise v rámci sedmého rámcového programu. Na základě dostupných důkazů dospělo přezkoumání k závěru, který je v souladu s předchozími závěry, že ibuprofen ve vysoké dávce může být spojen se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod a že ibuprofen v nízkých dávkách není jednoznačně spojen se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod².

Po přezkoumání z roku 2012 publikovala pracovní skupina CNT (Coxib and traditional NSAID Trialists') výsledky velké metaanalýzy více než 600 randomizovaných klinických studií. Tyto výsledky naznačují, že kardiovaskulární riziko vysoké dávky ibuprofenu ($2\,400$ mg) může být podobné jako u inhibitorů COX-2³.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a k širokému užívání ibuprofenu Spojené království usoudilo, že je v zájmu Unie postoupit přípravky k systémovému užívání obsahující ibuprofen a dexibuprofen k přezkoumání výboru PRAC a požádat tento výbor podle článku 31 směrnice 2001/83/ES o doporučení, zda nové důkazy o riziku trombotických příhod při podávání ve vysokých dávkách, tj. od $2\,400$ mg denně, u dospělých a nové důkazy o interakci s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové vyžadují nějakou aktualizaci doporučení pro zdravotníky a pacienty včetně znění upozornění nebo kontraindikací uvedených v aktuálních informacích o přípravku pro ibuprofen, nebo zda by bylo potřebné nějaké jiné regulační opatření.

1 Informace o přezkoumání provedeném v roce 2006 naleznete na adrese

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf

2 Informace o přezkoumání provedeném v roce 2012 naleznete na adrese

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. května 2013

Rozsah tohoto postupu zahrnoval léčivé přípravky obsahující (racemický) ibuprofen a dexibuprofen (ibuprofen S(+)). I když je dostupných velmi málo údajů týkajících se arteriálních trombotických rizik dexibuprofenu nebo možné interakce mezi dexibuprofenem a nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové, je opodstatněné předpokládat, že dexibuprofen představuje stejná rizika jako (racemický) ibuprofen, a proto byl dexibuprofen do tohoto postupu přezkoumání zařazen.

Rozsah postupu přezkoumání zahrnoval pouze systémové přípravky (např. perorální přípravky, rektální přípravky), ale nezahrnoval přípravky schválené k použití výhradně u dětí ani topické přípravky určené k lokální léčbě s nízkou systémovou absorpcí (např. krémy, gely, spreje, vaginální a oční přípravky).

Podle výsledků síťové metaanalýzy pracovní skupiny CNT, která částečně vyvolala toto přezkoumání, vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/den) významně zvyšují výskyt velkých koronárních příhod (MCE) (úmrtí z důvodu infarktu myokardu nebo ischemické choroby srdeční), avšak nikoliv velkých cévních příhod (MVE) (nefatálního infarktu myokardu, úmrtí z koronárních příčin, úmrtí z důvodu infarktu myokardu nebo ischemické choroby srdeční, nefatální cévní mozkové příhody, úmrtí z důvodu cévní mozkové příhody, jakékoliv cévní mozkové příhody a úmrtí z jiných cévních příčin). Upravený poměr výskytu MCE a MVE mezi ibuprofenem a placebem byl 2,22 (1,10–4,48), resp. 1,44 (0,89–2,33). Při porovnání koxibů a ibuprofenu byl poměr výskytu MCE i MVE příznivější pro koxiby (tj. mírně zvýšené riziko u ibuprofenu v porovnání se skupinou koxibů), rozdíl ale nebyl statisticky významný.

Při původním posuzování síťových metaanalýz pracovní skupiny CNT výborem PRAC vyvstala řada důležitých otázek ohledně statistických metod, které jsou považovány za omezení při interpretaci výsledků zejména u tradičních NSAID (tNSAID), včetně ibuprofenu. Proto byla pracovní skupina CNT požádána o další objasnění, jak použít nepřímá porovnání tNSAID, jak uchopit studie s nulovým výskytem příhod a studie s podprůměrně krátkou dobou sledování ibuprofenu, které by mohly u ibuprofenu vést ke zkreslení výsledků směrem nahoru.

Odpovědi pracovní skupiny CNT na otázky výboru PRAC potvrdily, že studie s nulovým výskytem příhod a případná nerovnoměrná randomizace pravděpodobně nezavádějí do výsledků síťové metaanalýzy ibuprofenu žádné významné zkreslení. Odpovědi také potvrdily, že existuje jen velmi málo důkazů z randomizovaných studií, které přímo porovnávají ibuprofen s placebem, a že výsledky síťové metaanalýzy pocházejí především ze studií, které přímo porovnávaly koxiby s ibuprofenem. Výbor PRAC byl toho názoru, že z tohoto důvodu je obtížné posoudit rozsah všech zkreslení, která by mohla být dána jakýmkoliv rozdíly v hodnocených populacích a době trvání studií.

Odpovědi pracovní skupiny CNT také potvrdily, že studie, které porovnávaly ibuprofen s placebem, byly kratší než studie, které porovnávaly ibuprofen s koxiby, a proto by mohlo zařazení studií porovnávajících ibuprofen s placebem do síťové metaanalýzy terapeutický účinek trochu zveličit. Údaje ze studií porovnávajících ibuprofen s placebem jsou příliš omezené na to, aby z nich bylo možné odvodit jakékoliv závěry ohledně rizika.

Vzhledem ke značným nejasnostem týkajícím se velikosti potenciálních zkreslení v síťové metaanalýze a malého množství dostupných informací o přímém porovnání ibuprofenu s placebem byl výbor PRAC toho názoru, že jakékoliv závěry o rozsahu kardiovaskulárního rizika ibuprofenu odvozené z této metaanalýzy by měly vycházet z výsledků studií, které porovnávaly ibuprofen s koxiby, a nikoliv z nepřímých porovnání odvozených ze síťové metaanalýzy.

Celkově byl výbor PRAC toho názoru, že údaje ze studií porovnávajících koxiby s ibuprofenem ukazují, že kardiovaskulární rizika vysoké dávky ibuprofenu mohou být podobná jako u koxibů.

Doporučení výboru PRAC vycházelo z údajů získaných z několika dalších zdrojů, včetně dostupných údajů z předchozích přezkoumání, klinických studií, publikované literatury i údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících ibuprofen nebo dexibuprofen.

Výbor PRAC byl toho názoru, že údaje z klinických studií naznačují, že vysoké denní dávky ibuprofenu (2 400 mg/den) jsou spojeny se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod (infarktu myokardu, cévní mozkové příhody), které může být podobné jako riziko pozorované u koxibů nebo diklofenaku. Přezkoumání aktualizovaných epidemiologických údajů potvrzuje zjištění předchozích přezkoumání EU a nenaznačuje, že by byl ibuprofen v nízkých dávkách ($\leq 1\,200$ mg/den) spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod.

Výbor PRAC uvedl, že o riziku arteriální trombózy u ibuprofenu v dávkách 1 200 mg až 2 400 mg/den neexistují žádné nebo jen omezené údaje, a proto nelze přesně stanovit, jak se riziko v tomto dávkovacím rozmezí mění. Výbor PRAC nicméně usoudil, že u zvyšující se dávky v rozmezí 1 200 mg až 2 400 mg/den riziko pravděpodobně stoupá v závislosti na dávce.

Vliv doby trvání léčby ibuprofenem na kardiovaskulární riziko nebyl obsáhle studován, a proto je nejasný.

Kardiovaskulární riziko může být vyšší u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a u této populace je třeba se vyhýbat vysokým dávkám ibuprofenu. Podobně nemají být vysoké dávky doporučovány u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění.

Výbor PRAC usoudil, že z obecného hlediska současné informace o přípravku pro přípravky obsahující ibuprofen již zahrnují smysluplné informace týkající se kardiovaskulárních rizik. Informace o užívání vysokých dávek ibuprofenu u určitých populací s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a/nebo rizikovými faktory pro arteriální trombotické příhody si nicméně zasluhují další objasnění, a proto je třeba aktualizovat body 4.4 a 4.8.

I když nejsou k dispozici žádné specifické údaje o kardiovaskulárním riziku dexibuprofenu, při podávání dexibuprofenu v ekvipotentních dávkách se předpokládá podobné kardiovaskulární riziko jako u vysoké dávky ibuprofenu. Údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci široce podporují definici vysoké dávky dexibuprofenu jako 50 % vysoké dávky ibuprofenu. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravku pro dexibuprofen je třeba provést potřebné úpravy stejným způsobem jako v informacích o přípravku pro ibuprofen.

Ohledně interakce mezi ibuprofenem a kyselinou acetylsalicylovou byl výbor PRAC toho názoru, že nové farmakodynamické a epidemiologické údaje hodnotící možnou interakci mezi ibuprofenem a kyselinou acetylsalicylovou odpovídají závěrům předchozího přezkoumání této otázky v rámci celé EU – zatímco studie farmakodynamiky ukazují, že ibuprofen při současném podávání inhibuje protidestičkový účinek kyseliny acetylsalicylové, klinické důsledky takové interakce jsou stále nejasné. Výbor PRAC dále dospěl k závěru, že možnost, že pravidelné dlouhodobé užívání ibuprofenu může snižovat kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové, nelze vyloučit.

Výbor PRAC byl toho názoru, že je třeba aktualizovat body 4.5 a 5.1 tak, aby odrážely současné údaje o potenciálním klinickém účinku farmakodynamické interakce při současném podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové.

Dostupné údaje ohledně potenciální interakce mezi dexibuprofenem a kyselinou acetylsalicylovou jsou omezené. Výsledky jediné studie farmakodynamiky předložené jedním z držitelů rozhodnutí o registraci v odpovědi na otázky výboru PRAC nicméně naznačují, že dexibuprofen rovněž snižuje protidestičkový účinek kyseliny acetylsalicylové *ex vivo*. Výbor PRAC byl toho názoru, že veškeré aktualizace informací o přípravku pro ibuprofen mají platit také pro informace o přípravku pro dexibuprofen při zvážení všech specifických podrobností u dexibuprofenu, např. ekvipotentní dávky.

Doporučení aktualizovat informace o přípravku mají platit pro všechny léčivé přípravky obsahující ibuprofen a dexibuprofen bez ohledu na maximální doporučenou denní dávku.

Vzhledem ke všem výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ibuprofen a dexibuprofen (přípravků pro systémové použití) zůstává příznivý za předpokladu odsouhlasených změn v informacích o přípravku.

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující ibuprofen a dexibuprofen (přípravky pro systémové použití);
- výbor PRAC posoudil veškeré dostupné údaje týkající se kardiovaskulárního rizika léčivých přípravků obsahujících ibuprofen a dexibuprofen a potenciální interakce mezi ibuprofenem/dexibuprofenem a kyselinou acetylsalicylovou a vzal v úvahu závěry předchozích přezkoumání, materiály předložené držiteli rozhodnutí o registraci a další údaje od nezávislých výzkumných pracovníků;
- výbor PRAC usoudil, že z hlediska rizika arteriální trombózy u ibuprofenu svědčí v dnešní době dostupné údaje z randomizovaných klinických studií, pozorovacích studií a jednotlivých epidemiologických studií, včetně jejich metaanalýzy, pro to, že ibuprofen ve vysokých dávkách (2 400 mg nebo více za den) je spojen se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod. Bylo pozorováno, že toto riziko může být podobné jako u selektivních inhibitorů COX-2. Dostupné údaje nenaznačují, že by ibuprofen v nízkých dávkách (rovných nebo nižších než 1 200 mg za den) byl spojen se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod;
- výbor PRAC usoudil, že přes absenci dostupných specifických údajů o kardiovaskulárním riziku dexibuprofenu se při užívání dexibuprofenu v ekvipotentních dávkách dá očekávat podobné kardiovaskulární riziko jako u vysoké dávky ibuprofenu;
- výbor PRAC usoudil, že z hlediska interakce mezi ibuprofenem/dexibuprofenem a kyselinou acetylsalicylovou ukazují v dnešní době dostupné studie farmakodynamiky, že ibuprofen/dexibuprofen inhibuje při současném podávání protidestičkový účinek kyseliny acetylsalicylové. V dnešní době dostupné epidemiologické údaje sice nedokládají klinicky významnou interakci, ale možnost, že pravidelné dlouhodobé užívání ibuprofenu může snižovat kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové, nelze vyloučit;
- výbor PRAC usoudil, že z obecného hlediska současné informace o přípravcích obsahujících ibuprofen a dexibuprofen již zahrnují smysluplné informace ohledně kardiovaskulárních rizik a farmakodynamických interakcí s kyselinou acetylsalicylovou. Výbor PRAC nicméně dospěl k závěru, že informace o rizicích spojených s užíváním vysokých dávek ibuprofenu/dexibuprofenu u určitých populací s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a/nebo rizikovými faktory arteriálních trombotických příhod si zasluhují další objasnění a také další informace o potenciálním klinickém účinku farmakodynamické interakce při současném užívání s kyselinou acetylsalicylovou;

dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ibuprofen a dexibuprofen (přípravků pro systémové použití) zůstává příznivý za předpokladu odsouhlasených změn v informacích o přípravku.

Výbor PRAC proto doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I, přičemž potřebné úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III doporučení výboru PRAC.

Dohoda koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 10. dubna 2015 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES souhlasí s celkovými vědeckými závěry výboru PRAC a se změnou podmínek rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících ibuprofen nebo dexibuprofen (přípravků pro systémové užívání), jak je uvedeno v příloze III.

Harmonogram plnění dohody je uveden v příloze IV.