

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Η ιβουπροφαίνη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) το οποίο χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής, του πόνου και του πυρετού. Η χρήση της είναι ευρέως διαδεδομένη και χορηγείται χωρίς ιατρική συνταγή, συνήθως σε δόσεις $\leq 1.200\text{mg}$ την ημέρα, για την αντιμετώπιση ενός ευρέος φάσματος καταστάσεων, όπως ο πόνος, ο πυρετός, ρευματικές και μικρότερης σοβαρότητας παθήσεις. Η ιβουπροφαίνη συνταγογραφείται επίσης για τη χρόνια αντιμετώπιση ρευματικών παθήσεων όπως η οστεοαρθρίτιδα (συνήθως σε δόσεις άνω των 1.200mg την ημέρα).

Η ιβουπροφαίνη περιέχει ίσες ποσότητες εναντιομερούς ιβουπροφαίνης R(-) και S(+). Δεδομένου ότι υπεύθυνο για την αντιφλεγμονώδη και την αναλγητική δράση της ιβουπροφαίνης είναι το εναντιομερές S(+) και όχι το R(-), ως φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται και η δεξιβουπροφαίνη, η οποία περιέχει μόνο το εναντιομερές S(+) της ιβουπροφαίνης. Οι ενδείξεις για τις οποίες έχει εγκριθεί η δεξιβουπροφαίνη είναι παρόμοιες με εκείνες για τις οποίες έχει εγκριθεί η ιβουπροφαίνη.

Τα τελευταία χρόνια τελεί υπό στενή παρακολούθηση ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που συνδέεται με τα ΜΣΑΦ, όπως η ιβουπροφαίνη. Από εξέταση που πραγματοποιήθηκε το 2006 προέκυψε ότι η ομάδα των ΜΣΑΦ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης, αν και ο κίνδυνος θεωρήθηκε υψηλότερος με τους εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) (γνωστούς και ως κοξίμπες). Τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν τότε με υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (2.400 mg την ημέρα) υπέδειξαν αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Σε γενικές γραμμές, από τις επιδημιολογικές μελέτες δεν προέκυψε συσχετισμός της ιβουπροφαίνης σε χαμηλές δόσεις ($\leq 1.200\text{ mg}$ την ημέρα) με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης και, ειδικότερα, εμφράγματος του μυοκαρδίου¹.

Στο πλαίσιο μιας άλλης αξιολόγησης, η οποία διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) το 2012, εξετάστηκαν όλα τα μέχρι τότε δημοσιευμένα δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες, από μετα-αναλύσεις κλινικών δοκιμών και από μελέτες παρατήρησης, καθώς και τα αποτελέσματα του ερευνητικού έργου «ασφάλεια των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων» (SOS) που χρηματοδοτήθηκε από το έβδομο πρόγραμμα-πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, από την εξέταση προέκυψε, όπως και στο παρελθόν, ότι οι υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης μπορούν να συσχετιστούν με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης, για τις δε χαμηλές δόσεις ιβουπροφαίνης δεν προκύπτει σταθερός συσχετισμός με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης².

Μετά την εξέταση του 2012, η συνεργατική ομάδα «Coxib and traditional NSAID Trialists» δημοσίευσε τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μετα-ανάλυσης περισσότερων από 600 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Από τα αποτελέσματα αυτά προέκυψε ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που σχετίζεται με υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (2.400mg) μπορεί να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που σχετίζεται με τους αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (COX-2)³.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, και δεδομένης της ευρείας χρήσης της ιβουπροφαίνης, το Ηνωμένο Βασίλειο έκρινε ότι η παραπομπή των προϊόντων ιβουπροφαίνης και δεξιβουπροφαίνης που

1 Πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία εξέτασης του 2006 διατίθενται στη διεύθυνση http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf

2 Πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία εξέτασης του 2012 διατίθενται στη διεύθυνση http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.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

προορίζονται για συστηματική χρήση στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) είναι προς το συμφέρον της Ένωσης. Το Ηνωμένο Βασίλειο ζήτησε επίσης από την PRAC να διατυπώσει σύσταση, βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, για το εάν τα νέα στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων με υψηλές δόσεις στους ενήλικες, δηλαδή δόσεις τουλάχιστον 2.400mg την ημέρα, καθώς και τα νέα στοιχεία σχετικά με την αλληλεπίδραση με χαμηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος καθιστούν αναγκαία την επικαιροποίηση των συμβουλών προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και τους ασθενείς, των προειδοποιήσεων ή των αντενδείξεων που αναφέρονται στις ισχύουσες πληροφορίες προϊόντος της ιβουπροφαίνης, ή σχετικά με τυχόν άλλα ρυθμιστικά μέτρα που κρίνονται απαραίτητα.

Αντικείμενο της διαδικασίας παραπομπής ήταν και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν (ρακεμική) ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη (ιβουπροφαίνη S(+)). Παρά τα ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης λόγω της δεξιβουπροφαίνης ή σχετικά με την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ δεξιβουπροφαίνης και χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος, είναι εύλογο να υποτεθεί ότι η δεξιβουπροφαίνη προκαλεί παρόμοιους κινδύνους με τη (ρακεμική) ιβουπροφαίνη, γεγονός που δικαιολογεί τη συμπερίληψή της στη συγκεκριμένη διαδικασία παραπομπής.

Η διαδικασία παραπομπής κάλυψε μόνο συστηματικά σκευάσματα (π.χ. σκευάσματα για χορήγηση από το στόμα και το ορθό) και όχι προϊόντα που έχουν εγκριθεί για χρήση αποκλειστικά σε παιδιά ούτε σκευάσματα τοπικής χρήσης που έχουν τοπική δράση και παρουσιάζουν χαμηλή συστηματική απορρόφηση (π.χ. κρέμες, γέλες, αερολύματα, κολπικά και οφθαλμικά σκευάσματα).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του συνεργατικού δικτύου CNT, στα οποία βασίστηκε εν μέρει η κίνηση της παρούσας διαδικασίας εξέτασης, οι υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (2400mg/ημέρα) αύξησαν σημαντικά τα μείζονα επεισόδια στεφανιαίας νόσου (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος λόγω στεφανιαίας καρδιακής νόσου), αλλά όχι τα μείζονα αγγειακά επεισόδια (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος λόγω στεφανιαίας νόσου, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος λόγω στεφανιαίας καρδιακής νόσου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο οποιασδήποτε αιτιολογίας και άλλοι θάνατοι αγγειακής αιτιολογίας). Ο λόγος της προσαρμοσμένης συχνότητας εμφάνισης μειζόνων επεισοδίων στεφανιαίας νόσου με την ιβουπροφαίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 2,22 (1,10-4,48), και ο λόγος της προσαρμοσμένης συχνότητας εμφάνισης μειζόνων αγγειακών επεισοδίων με την ιβουπροφαίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 1,44 (0,89-2,33). Στις συγκρίσεις των κυκλοοξυγενασών με την ιβουπροφαίνη, η αναλογία εμφάνισης μειζόνων επεισοδίων στεφανιαίας νόσου και μειζόνων επεισοδίων αγγειακής νόσου ευνοούσε τις κυκλοοξυγενάσες (ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος στην ομάδα της ιβουπροφαίνης σε σύγκριση με την ομάδα των κυκλοοξυγενασών), αν και η υπεροχή αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Κατά την αρχική αξιολόγηση της μετα-ανάλυσης του συνεργατικού δικτύου CNT από την PRAC προέκυψαν διάφορα σημαντικά ζητήματα όσον αφορά τη στατιστική μεθοδολογία, τα οποία φαίνεται να δυσχεραίνουν την ερμηνεία των συμπερασμάτων της μετα-ανάλυσης, ιδίως για τα καθιερωμένα ΜΣΑΦ, όπως η ιβουπροφαίνη. Κατά συνέπεια, ζητήθηκε από τη συνεργατική ομάδα CNT να προβεί σε περαιτέρω διευκρινίσεις σχετικά με ζητήματα τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση των σφαλμάτων σε ό,τι αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ιβουπροφαίνης, όπως η χρήση έμμεσων συγκρίσεων των καθιερωμένων ΜΣΑΦ, ο χειρισμός των δοκιμών χωρίς κανένα επεισόδιο και η διενέργεια δοκιμών παρακολούθησης της ιβουπροφαίνης με διάρκεια μικρότερη της καθιερωμένης.

Σύμφωνα με τις απαντήσεις της συνεργατικής ομάδας CNT στις ερωτήσεις της PRAC, η ύπαρξη δοκιμών χωρίς κανένα επεισόδιο και τυχόν άνιση τυχαιοποίηση είναι απίθανο να επηρεάζουν σημαντικά τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του δικτύου σχετικά με την ιβουπροφαίνη. Οι απαντήσεις επιβεβαίωσαν επίσης τον πολύ μικρό αριθμό τυχαιοποιημένων στοιχείων για την άμεση σύγκριση της

ιβουπροφαίνης με εικονικό φάρμακο, καθώς και το ότι τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του δικτύου προέκυψαν κατά βάση από μελέτες άμεσης σύγκρισης των κυκλοοξυγενασών με την ιβουπροφαίνη. Κατά την άποψη της PRAC, το γεγονός αυτό δυσχεραίνει την εκτίμηση του μεγέθους των σφαλμάτων που έχουν ενδεχομένως προκληθεί εξαιτίας διαφορών στον πληθυσμό και στη διάρκεια της μελέτης.

Οι απαντήσεις του συνεργατικού δικτύου CNT επιβεβαίωσαν επίσης ότι οι δοκιμές σύγκρισης της ιβουπροφαίνης με εικονικό φάρμακο ήταν μικρότερης διάρκειας από ό,τι οι δοκιμές σύγκρισης της ιβουπροφαίνης με κυκλοοξυγενάσες, γεγονός που μπορεί να συνεπάγεται ότι η συμπερίληψη των δοκιμών σύγκρισης της ιβουπροφαίνης με το εικονικό φάρμακο στη μετα-ανάλυση του δικτύου ενδέχεται να διογκώνει τη θεραπευτική επίδραση. Ο όγκος των δεδομένων που προέκυψαν από τις δοκιμές σύγκρισης της ιβουπροφαίνης με εικονικό φάρμακο δεν επαρκεί για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον κίνδυνο.

Δεδομένης της αβεβαιότητας ως προς το μέγεθος των πιθανών σφαλμάτων στη μετα-ανάλυση του δικτύου καθώς και της έλλειψης πληροφοριών σχετικά με την απευθείας σύγκριση της ιβουπροφαίνης με εικονικό φάρμακο, η PRAC εξέφρασε την άποψη ότι τυχόν συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με το μέγεθος του καρδιαγγειακού κινδύνου της ιβουπροφαίνης πρέπει να βασίζονται στα αποτελέσματα μελετών σύγκρισης της ιβουπροφαίνης με κυκλοοξυγενάσες και όχι σε έμμεσες συγκρίσεις που προκύπτουν από τη μετα-ανάλυση του δικτύου.

Σε γενικές γραμμές, η PRAC ήταν της άποψης ότι, σύμφωνα με τα δεδομένα από τις δοκιμές σύγκρισης της ιβουπροφαίνης με κυκλοοξυγενάσες, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος λόγω υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης ενδέχεται να είναι ίδιος με τον κίνδυνο που προκαλείται από τις κυκλοοξυγενάσες.

Η σύσταση της PRAC βασίστηκε σε αρκετές άλλες πηγές δεδομένων, περιλαμβανομένων των διαθέσιμων δεδομένων από προηγούμενες διαδικασίες εξέτασης, κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, καθώς και σε δεδομένα που υποβλήθηκαν από κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη ή δεξιιβουπροφαίνη.

Σύμφωνα με την PRAC, τα δεδομένα των κλινικών μελετών υποδεικνύουν συσχέτισμό των υψηλών ημερήσιων δόσεων ιβουπροφαίνης (2.400mg/ημέρα) με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο), ο οποίος μπορεί να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που προκαλούν οι κυκλοοξυγενάσες ή η δικλοφαινάκη. Η εξέταση των επικαιροποιημένων επιδημιολογικών δεδομένων επιβεβαιώνει τα συμπεράσματα προηγούμενων διαδικασιών εξέτασης που πραγματοποιήθηκαν στην ΕΕ και δεν υποδεικνύει συσχέτισμό των χαμηλών δόσεων ιβουπροφαίνης ($\leq 1.200\text{mg}/\text{ημέρα}$) με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η PRAC επεσήμανε ότι, καθώς τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης με την ιβουπροφαίνη σε δόσεις μεταξύ 1.200mg και 2.400mg/ημέρα είναι μηδαμινά ή περιορισμένα, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί επακριβώς ο κίνδυνος στο συγκεκριμένο δοσολογικό εύρος. Παρόλα αυτά, η PRAC θεώρησε πιθανή τη δοσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου, όταν οι δόσεις αυξάνονται σε επίπεδα μεταξύ 1.200mg και 2.400mg/ημέρα.

Η επίδραση της διάρκειας της θεραπείας με ιβουπροφαίνη στον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά και, ως εκ τούτου, είναι αβέβαιη.

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ενδέχεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και, για τον λόγο αυτό, οι υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης πρέπει να αποφεύγονται στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Ομοίως, οι υψηλές ημερήσιες δόσεις δεν συνιστώνται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

Η PRAC έκρινε ότι, σε γενικές γραμμές, οι ισχύουσες πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη περιλαμβάνουν ήδη χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους. Εντούτοις, οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης σε

ορισμένους πληθυσμούς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή/και παράγοντες κινδύνου επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης χρήζουν περαιτέρω διευκρινίσεων, οι οποίες πρέπει να προστεθούν στις παραγράφους 4.4 και 4.8.

Μολονότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω δεξιβουπροφαίνης, οι υψηλές δόσεις δεξιβουπροφαίνης αναμένεται να προκαλούν παρόμοιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τις υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης. Σύμφωνα με τα δεδομένα που υπέβαλαν οι ΚΑΚ, ως υψηλή δόση δεξιβουπροφαίνης ορίζεται το 50% της υψηλής δόσης ιβουπροφαίνης. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος της δεξιβουπροφαίνης πρέπει να τροποποιηθούν σύμφωνα με τις τροποποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος της ιβουπροφαίνης.

Όσον αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος, η PRAC εξέφρασε την άποψη ότι τα νέα φαρμακοδυναμικά και επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος συνάδουν με τα συμπεράσματα της προηγούμενης διαδικασίας εξέτασης του συγκεκριμένου ζητήματος σε επίπεδο ΕΕ. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα αυτά, η ιβουπροφαίνη αναστέλλει μεν την αντιαιμοπεταλιακή δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αυτό, οι κλινικές όμως επιπτώσεις αυτής της αλληλεπίδρασης παραμένουν αβέβαιες. Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μείωσης της καρδιοπροστατευτικής δράσης των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος λόγω της τακτικής και μακροχρόνιας χρήσης της ιβουπροφαίνης.

Η PRAC θεώρησε σκόπιμη την επικαιροποίηση των παραγράφων 4.5 και 5.1 ώστε να αποτυπώνουν τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις πιθανές κλινικές επιπτώσεις της φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης της ιβουπροφαίνης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με πιθανή αλληλεπίδραση της δεξιβουπροφαίνης με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι περιορισμένα. Πάντως, από τα αποτελέσματα μίας φαρμακοδυναμικής μελέτης που υποβλήθηκε από έναν από τους ΚΑΚ ως απάντηση στις ερωτήσεις της PRAC προκύπτει ότι και η δεξιβουπροφαίνη μειώνει την αντιαιμοπεταλιακή δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος *ex vivo*. Η PRAC εξέφρασε την άποψη ότι οι ίδιες τροποποιήσεις που πραγματοποιούνται στις πληροφορίες προϊόντος της ιβουπροφαίνης πρέπει να πραγματοποιηθούν και στις πληροφορίες προϊόντος της δεξιβουπροφαίνης, λαμβανομένων υπόψη τυχόν ειδικών παραμέτρων που ισχύουν για τη δεξιβουπροφαίνη, π.χ. ισοδύναμες δόσεις.

Η σύσταση για επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος αφορά όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη, ανεξαρτήτως της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης.

Έχοντας λάβει υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη (συστημικά σκευάσματα) παραμένει θετική εφόσον προστεθούν στις πληροφορίες προϊόντος οι συμφωνηθείσες τροποποιήσεις.

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με βάση τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη (συστημικά σκευάσματα).
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη και την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της ιβουπροφαίνης/δεξιβουπροφαίνης και του

ακετυλοσαλικυλικού οξέος (λαμβάνοντας υπόψη τα συμπεράσματα προηγούμενων διαδικασιών εξέτασης), τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ και επιπρόσθετα δεδομένα από ανεξάρτητους ερευνητές.

- Η PRAC έκρινε ότι, όσον αφορά τους κινδύνους αρτηριακής θρόμβωσης με τους οποίους συνδέεται η ιβουπροφαίνη, βάσει των μέχρι στιγμής διαθέσιμων δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης και μεμονωμένες επιδημιολογικές μελέτες, περιλαμβανομένων των μετα-αναλύσεων τους, προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (τουλάχιστον 2.400mg την ημέρα) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Παρατηρήθηκε δε ότι ο κίνδυνος αυτός ενδέχεται να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που συνδέεται με τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν προκύπτει συσχετισμός των χαμηλών δόσεων ιβουπροφαίνης (1.200mg την ημέρα ή λιγότερο) με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης.
- Η PRAC ήταν της άποψης ότι, αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω δεξιβουπροφαίνης, οι υψηλές δόσεις δεξιβουπροφαίνης αναμένεται να προκαλούν παρόμοιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τις υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης.
- Όσον αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ ιβουπροφαίνης/δεξιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος, η PRAC έκρινε ότι, σύμφωνα με τις μέχρι στιγμής διαθέσιμες φαρμακοδυναμικές μελέτες, η ιβουπροφαίνη/δεξιβουπροφαίνη αναστέλλει την αντιαιμοπεταλιακή δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αυτό. Πάντως, από τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα δεν αποδεικνύεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση, δεν αποκλείεται όμως το ενδεχόμενο η τακτική και μακροχρόνια χρήση της ιβουπροφαίνης μπορεί να μειώνει την καρδιοπροστατευτική δράση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
- Η PRAC έκρινε ότι, σε γενικές γραμμές, στις ισχύουσες πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη περιλαμβάνονται ήδη χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους και τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Εντούτοις, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης/δεξιβουπροφαίνης σε ορισμένους πληθυσμούς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή/και παράγοντες κινδύνου επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης χρήζουν περαιτέρω διευκρινίσεων, καθώς και ότι είναι σκόπιμη η προσθήκη πληροφοριών σχετικά με τις πιθανές κλινικές επιπτώσεις της φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης της ιβουπροφαίνης/δεξιβουπροφαίνης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη (συστημικά σκευάσματα) παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των αλλαγών που συμφωνήθηκαν στις πληροφορίες του προϊόντος.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο παράρτημα Ι. Οι τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο παράρτημα ΙΙΙ της σύστασης της PRAC.

Συμφωνία της CMDh

Έχοντας λάβει υπόψη τις συστάσεις της PRAC που διατυπώθηκαν στις 10 Απριλίου 2015 βάσει του άρθρου 107ια παράγραφος 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με όλα τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC και με την τροποποίηση των όρων των αδειών

κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη ή δεξιβουπροφαίνη (συστημικά σκευάσματα), όπως ορίζεται στο παράρτημα III.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας ορίζεται στο Παράρτημα IV.