

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) empleado para disminuir la inflamación, el dolor y la fiebre. Es de uso habitual y está fácilmente disponible sin receta, por lo general en dosis de $\leq 1\ 200$ mg diarios, y para el tratamiento de un amplio conjunto de trastornos, como el dolor, la fiebre, procesos reumáticos y afecciones leves. También se prescribe ibuprofeno para el tratamiento a largo plazo de enfermedades reumáticas como la osteoartritis (por lo general, en dosis superiores a $1\ 200$ mg diarios).

El ibuprofeno contiene R(-)-ibuprofeno y S(+)-ibuprofeno en iguales cantidades. Como es el enantiómero S(+) el que confiere actividad antiinflamatoria y analgésica, y no el enantiómero R(-), el dexibuprofeno que solo contiene S(+)-ibuprofeno está disponible también como medicamento. Las indicaciones aprobadas para el dexibuprofeno son similares a las aprobadas para el ibuprofeno.

El riesgo cardiovascular (CV) de los AINE, incluido el ibuprofeno, ha sido objeto de atento seguimiento durante los últimos años. Una revisión anterior, realizada en 2006, concluyó que los AINE, como clase farmacológica, estaban asociados a un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos, aunque se consideró que dicho riesgo era mayor para los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (también conocidos como coxib). Los datos de los ensayos clínicos disponibles en aquel momento indicaban que el ibuprofeno administrado en dosis elevadas ($2\ 400$ mg diarios) puede estar asociado a un incremento del riesgo de episodios tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (ACV)). En general, los estudios epidemiológicos no indican una relación entre el ibuprofeno a dosis bajas ($\leq 1\ 200$ mg diarios) y el aumento del riesgo de episodios tromboticos arteriales, en especial, infarto de miocardio (IM)¹.

En otra evaluación, realizada por el CHMP en 2012, se tuvieron en cuenta todas las pruebas disponibles y publicadas hasta ese momento procedentes de estudios epidemiológicos y de metaanálisis de ensayos clínicos y estudios observacionales, así como de los resultados del proyecto de investigación «Seguridad de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos» (SOS), financiado por la Comisión Europea en el marco del Séptimo Programa Marco. Basándose en las pruebas disponibles, la revisión determinó, en sintonía con las conclusiones anteriores, que el ibuprofeno en dosis elevadas puede estar asociado a un incremento del riesgo de episodios tromboticos arteriales, mientras que a dosis bajas no puede asociarse coherentemente a un incremento del riesgo de tales episodios².

Después de la revisión de 2012, el grupo de colaboración de investigadores sobre los inhibidores selectivos de la COX-2 (Coxibs) y los AINE tradicionales (CNT) publicó los resultados de un extenso metaanálisis sobre más de 600 ensayos clínicos aleatorizados. Dichos resultados indican que el riesgo cardiovascular (CV) del ibuprofeno administrado a dosis elevadas ($2\ 400$ mg diarios) puede ser similar al de los inhibidores de la COX-2³.

A la luz de todo lo expuesto, y dado el extendido uso de ibuprofeno, el Reino Unido consideró de interés para la UE solicitar el arbitraje del PRAC y que este formulase una recomendación, conforme al

1 Puede encontrarse información sobre la revisión realizada en 2006 en el enlace

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

2 Puede encontrarse información sobre la revisión realizada en 2012 en el enlace

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 (Efectos vasculares y gastrointestinales de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos : meta-análisis de los datos de participantes individuales de ensayos aleatorios). Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. The Lancet - 30 May 2013

artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, para los productos de uso sistémico que contienen ibuprofeno y dexibuprofeno, sobre si las nuevas pruebas sobre el riesgo de episodios trombóticos con el uso en dosis elevadas (2 400 mg al día o superiores) en adultos y las nuevas pruebas de interacción con el ácido acetilsalicílico en dosis bajas requieren alguna actualización de las recomendaciones formuladas a los profesionales sanitarios y a los pacientes, en particular advertencias o contraindicaciones, respecto a lo expresado en la actual información sobre el producto para el ibuprofeno, o si sería necesario tomar cualquier otra medida normativa.

El ámbito de aplicación del procedimiento abarcó medicamentos que contienen ibuprofeno (mezcla racémica) y dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno). Pese a los pocos datos disponibles sobre los riesgos trombóticos arteriales del dexibuprofeno o a la posible interacción entre dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico en dosis bajas, es razonable suponer que sean similares a los del ibuprofeno (mezcla racémica), de ahí su inclusión en el ámbito de aplicación del presente procedimiento de arbitraje.

El ámbito de aplicación de este procedimiento de arbitraje incluye solo formulaciones sistémicas (p. ej., formulaciones orales, preparaciones rectales) pero no incluye productos únicamente autorizados para su uso en niños ni preparaciones tópicas para efectos locales y con baja absorción sistémica (p. ej., cremas, geles, aerosoles, preparaciones oftálmicas o preparaciones vaginales).

En los resultados del metaanálisis en red efectuado por el grupo de colaboración CNT que ha motivado en parte esta revisión, las dosis elevadas de ibuprofeno (2 400 mg/día) incrementaron significativamente las complicaciones coronarias mayores (CCM) (muerte por IM o cardiopatía coronaria (CC)), pero no las complicaciones vasculares mayores (CVM) (IM no mortal, muerte por causas coronarias, muerte por IM o CI, ACV no mortal, muerte por ACV, cualquier ACV y otras muertes por causas vasculares). El cociente de tasa ajustado para ibuprofeno frente a placebo en las CCM y las CVM fue de 2,22 (1,10 - 4,48) y 1,44 (0,89 - 2,33), respectivamente. En las comparaciones entre inhibidores selectivos de la COX-2 (coxib) frente a ibuprofeno, los cocientes de tasas favorecieron a los inhibidores selectivos de la COX-2 tanto para las CCM como para las CVM (es decir, un riesgo ligeramente superior con ibuprofeno) aunque no fueron estadísticamente significativos.

En el examen inicial del PRAC sobre el metaanálisis en red del grupo de colaboración CNT surgieron ciertas cuestiones importantes en relación con los métodos estadísticos, que se consideró que limitaban la interpretación de los resultados, en especial para los AINE tradicionales (AINEt), incluido el ibuprofeno. En consecuencia, se solicitaron más aclaraciones al grupo de colaboración CNT respecto al uso de comparaciones indirectas para los AINEt, el tratamiento de los ensayos que no registraban ningún episodio y el seguimiento más corto que la media en los ensayos con ibuprofeno, que podrían haber sesgado los resultados a favor del ibuprofeno.

Las respuestas del grupo de colaboración CNT a las preguntas del PRAC confirmaron la improbabilidad de que los ensayos sin ningún episodio y una posible aleatorización desigual hubieran introducido algún sesgo significativo en los resultados del metaanálisis en red para el ibuprofeno. Las respuestas también confirmaron que existen muy pocas pruebas procedentes de ensayos aleatorizados en los que se comparase directamente a ibuprofeno con placebo y que los resultados del metaanálisis en red proceden sobre todo de estudios en los que se comparaban directamente los inhibidores selectivos de la COX-2 con ibuprofeno. El PRAC consideró que esto dificultaba emitir un juicio sobre la magnitud de cualquier sesgo que pudiera haberse introducido debido a las diferencias en la población considerada en el estudio y la duración del estudio.

Las respuestas del grupo de colaboración CNT confirmaron también que la duración de los ensayos en los que se comparó a ibuprofeno con placebo era menor que la de aquellos en los que se comparó a ibuprofeno con inhibidores selectivos de la COX-2 y, por tanto, existe la posibilidad de que la inclusión de los ensayos que compararon ibuprofeno con placebo en el metaanálisis en red pudiera sobreestimar

el efecto del tratamiento. Los datos procedentes de los ensayos de ibuprofeno frente a placebo son demasiado limitados como para extraer conclusiones respecto al riesgo.

Dadas las importantes incertidumbres respecto al alcance del posible sesgo del metaanálisis en red y la escasez de información disponible sobre una comparación directa entre ibuprofeno y placebo, el PRAC consideró que cualquier conclusión sobre la magnitud del riesgo CV del ibuprofeno derivada de este metaanálisis debe basarse en los resultados de estudios que comparen ibuprofeno con inhibidores selectivos de la COX-2 y no de comparaciones indirectas derivadas del metaanálisis en red.

En general, el PRAC consideró que los datos de los ensayos sobre inhibidores selectivos de la COX-2 comparados con ibuprofeno indican que los riesgos cardiovasculares CV del ibuprofeno en dosis elevadas serían similares a los de los inhibidores selectivos de la COX-2.

Varias otras fuentes de datos contribuyeron a la recomendación del PRAC, incluidos los datos disponibles de revisiones previas, estudios clínicos, publicaciones científicas y datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de los medicamentos que contienen ibuprofeno o dexibuprofeno.

El PRAC consideró que los datos de los ensayos clínicos indican que las dosis elevadas de ibuprofeno (2 400 mg/día) están asociadas a un incremento del riesgo de episodios cardiovasculares (IM, ACV) que pueden ser similares a los observados con los inhibidores selectivos de la COX-2. La revisión de los datos epidemiológicos actualizados confirma los resultados de las revisiones previas de la UE y no indican que el ibuprofeno en dosis bajas ($\leq 1\ 200$ mg/día) guarde relación con un incremento del riesgo de episodios cardiovasculares.

El PRAC señaló que faltan datos, o son muy limitados, sobre los riesgos trombóticos arteriales del ibuprofeno en dosis de 1 200 a 2 400 mg/día y, por tanto, no puede determinarse exactamente cómo varía el riesgo en este intervalo posológico. Sin embargo, el PRAC consideró que es muy probable la existencia de un aumento del riesgo en función de la dosis, cuando las dosis aumentan de 1 200 a 2 400 mg/día.

El efecto de la duración del tratamiento con ibuprofeno sobre el riesgo cardiovascular no ha sido exhaustivamente estudiado y, por lo tanto, es dudoso.

El riesgo cardiovascular puede ser mayor en pacientes con enfermedades cardiovasculares, por lo que en esta población deben evitarse las dosis altas de ibuprofeno. Por la misma razón, no se recomiendan dosis altas en pacientes con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

El PRAC consideró que, en términos generales, la información actual sobre el producto para los medicamentos que contienen ibuprofeno ya cuenta con información significativa respecto a los riesgos cardiovasculares (CV). No obstante, la información sobre el uso de dosis altas de ibuprofeno en determinadas poblaciones con enfermedades cardiovasculares previas y/o factores de riesgo de episodios aterotrombóticos debe especificarse más y, por tanto, deben realizarse actualizaciones en las secciones 4.4 y 4.8 del RCP.

Aunque no se dispone de datos específicos sobre el riesgo cardiovascular (CV) del dexibuprofeno, se espera que sea similar al del ibuprofeno en dosis altas, cuando el dexibuprofeno se administra a dosis equipotentes. Los datos presentados por los TAC respaldan ampliamente la definición de dosis alta de dexibuprofeno como una dosis del 50 % de la dosis alta de ibuprofeno. El PRAC llegó a la conclusión de que la información sobre el producto para el dexibuprofeno debe modificarse de la misma manera que la del ibuprofeno.

Respecto a la interacción entre ibuprofeno y ácido acetilsalicílico, el PRAC consideró que los nuevos datos farmacodinámicos y epidemiológicos sobre la posible interacción entre ambos fármacos es

coherente con las conclusiones de la revisión previa realizada en el ámbito de la UE en esta materia, según la cual los estudios farmacodinámicos demuestran que el ibuprofeno inhibe el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico cuando se administran de forma concomitante. La implicación clínica de tal interacción es aún incierta. El PRAC también llegó a la conclusión de que no cabe excluir la posibilidad de que el uso regular a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico en dosis bajas.

El PRAC consideró que deben actualizarse las secciones 4.5 y 5.1 del RCP para reflejar los datos actuales sobre el posible efecto clínico de la interacción farmacodinámica cuando el ibuprofeno se toma junto con ácido acetilsalicílico.

Hay pocos datos disponibles sobre la posible interacción entre dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico. Sin embargo, los resultados de un único estudio farmacodinámico presentado por uno de los TAC en respuesta a preguntas del PRAC indican que el dexibuprofeno también disminuye el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico *ex vivo*. El PRAC consideró que cualquier actualización de la información sobre el producto para el ibuprofeno debe aplicarse también a la información sobre el producto para el dexibuprofeno, teniendo en cuenta los datos específicos del dexibuprofeno, por ejemplo, la dosis equipotente.

La recomendación de actualizar la información sobre el producto debe aplicarse a todos los medicamentos que contienen ibuprofeno y dexibuprofeno, con independencia de la dosis máxima diaria recomendada.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el PRAC concluyó que la relación beneficio/riesgo para los medicamentos que contienen ibuprofeno y dexibuprofeno (formulaciones sistémicas) continúa siendo favorable, sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto.

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que,

- El PRAC tuvo en cuenta el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE resultante de los datos de farmacovigilancia para los medicamentos que contienen ibuprofeno y dexibuprofeno (formulaciones sistémicas).
- El PRAC tuvo en cuenta la totalidad de los datos disponibles en relación con el riesgo cardiovascular (CV) de los medicamentos que contienen ibuprofeno y dexibuprofeno y en relación con la posible interacción entre ibuprofeno/dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico, reconociendo las conclusiones de las revisiones previas, las solicitudes presentadas por los titulares de la autorización de comercialización y otros datos procedentes de investigadores independientes.
- El PRAC tuvo en cuenta que, con respecto a los riesgos trombóticos arteriales del ibuprofeno, los datos disponibles hasta la fecha, procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y estudios epidemiológicos individuales, incluidos los metaanálisis de los mismos, respaldan el hecho de que el ibuprofeno en dosis elevadas (2 400 mg o más al día) se relaciona con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Se ha observado que este riesgo puede ser similar al de los inhibidores selectivos de la COX-2. Los datos disponibles no indican que el ibuprofeno en dosis bajas (iguales o menores de 1 200 mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos.

- El PRAC tuvo en cuenta que, aunque no se dispone de datos específicos sobre el riesgo cardiovascular del dexibuprofeno, se espera que sea similar al del ibuprofeno en dosis elevadas, cuando el dexibuprofeno se administra a dosis equipotentes.
- El PRAC tuvo en cuenta que, con respecto a la interacción entre ibuprofeno/dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico, los estudios farmacodinámicos disponibles hasta la fecha muestran que ibuprofeno/dexibuprofeno inhibe el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico cuando se administran de forma concomitante. Los datos epidemiológicos disponibles hasta la fecha, sin embargo, no demuestran una interacción clínicamente significativa, aunque no puede excluirse la posibilidad de que el uso regular a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico en dosis bajas.
- El PRAC consideró que, en términos generales, la actual información sobre el producto para los medicamentos que contienen ibuprofeno y dexibuprofeno ya cuenta con información significativa respecto a los riesgos cardiovasculares (CV) y las interacciones farmacológicas con el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, el PRAC llegó a la conclusión de que la información sobre los riesgos asociados al uso de dosis elevadas de ibuprofeno/dexibuprofeno en determinadas poblaciones con enfermedades cardiovasculares previas o factores de riesgo de episodios trombóticos arteriales debe especificarse más, y que es necesaria información adicional sobre el posible efecto clínico de la interacción farmacodinámica cuando se toman con ácido acetilsalicílico.

El PRAC concluyó que la relación beneficio/riesgo para los medicamentos que contienen ibuprofeno y dexibuprofeno (formulaciones sistémicas) continúa siendo favorable, sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto.

Por lo tanto, el PRAC recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización para los medicamentos referidos en el Anexo I, cuyas modificaciones de las secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III de la recomendación del PRAC.

Acuerdo del CMDh

El CMDh, tras estudiar la recomendación del PRAC del 10 de abril de 2015 conforme al artículo 107 {i>duodecies<i} (1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, se manifiesta de acuerdo con las conclusiones científicas generales del PRAC y con la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ibuprofeno o dexibuprofeno (formulaciones sistémicas), tal como se especifica en el Anexo III.

El calendario para la aplicación del acuerdo se especifica en el Anexo IV.