

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Ibuprofeen on mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID), mida kasutatakse põletiku, valu ja palaviku alandamiseks. Selle kasutamine on levinud ja see on laialdaselt kättesaadav käsimüügiravimina, tavaliselt annustes ≤ 1200 mg ööpäevas, eri haigusseisundite, sh valu, palaviku, reumaatiliste haiguste ja väiksemate tervisehäirete raviks. Ibuprofeeni määratakse ka reumaatiliste haiguste, nagu osteoartriidi krooniliseks raviks (tavaliselt suuremates annustes kui 1200 mg ööpäevas).

Ibuprofeen sisaldab võrdsetes kogustes R(-)-ibuprofeeni ja S(+)-ibuprofeeni. Et põletikuvastane ja valu vaigistav toime on S(+)-enantiomeeril, mitte R(-)-enantiomeeril, turustatakse ravimina ka deksibuprofeeni, mis sisaldab ainult S(+)-ibuprofeeni. Deksibuprofeeni heakskiidetud näidustused on sarnased ibuprofeeni näidustustega.

NSAID-ravimite, sh ibuprofeeni kardiovaskulaarset riski on viimaste aastate jooksul tähelepanelikult jälgitud. 2006. aastal toimunud eelmisel läbivaatamisel järeldati, et NSAID-ravimite klassi seostatakse arteriaalse tromboosi juhtude suurema riskiga, kuigi riski peeti suuremaks selektiivse tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorite (koksibide) korral. Tolleaegsete kliiniliste uuringute andmed viitasid, et suures annuses manustatavat ibuprofeeni (2400 mg ööpäevas) saab seostada arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkti või insuldi) suurema riskiga. Kokkuvõttes ei viidanud epidemioloogilised uuringud väikeses annuses manustatava ibuprofeeni (≤ 1200 mg ööpäevas) seosele arteriaalse tromboosi juhtude, eelkõige müokardiinfarkti suurema riskiga¹.

Teises hindamises, mille viis 2012. aastal läbi inimravimite komitee, arvestati kõiki seni avaldatud epidemioloogiliste uuringute tõendeid ning ka kliiniliste uuringute ja vaatlusuuringute meta-analüüse ja seitsmendas raamprogrammis Euroopa Komisjoni rahastatud teadusprojekti „Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ohutus“ (SOS) tulemusi. Kättesaadavate tõendite põhjal järeldati läbivaatamisel kooskõlas varasemate järeldustega, et suures annuses manustatavat ibuprofeeni saab seostada arteriaalse tromboosi juhtude suurema riskiga ja et väikeses annuses manustatavat ibuprofeeni ei seostata järjepidevalt arteriaalse tromboosi juhtude suurema riskiga².

2012. aasta läbivaatamisest alates on koksibide ja tavapäraste NSAID-ravimite katsetajate koostöörühm avaldanud üle 600 randomiseeritud kliinilise uuringu suuremahulise meta-analüüsi tulemused. Tulemused viitasid, et suures annuses manustatava ibuprofeeniga (2400 mg) seotud kardiovaskulaarne risk võib olla sarnane ka COX-2 inhibiitorite puhul³.

Arvestades eespool esitatut ja ibuprofeeni laialdast kasutamist, järeldas Ühendkuningriik, et liidu huvides on teha ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisaldavate ravimite süsteemse kasutamise kohta esildis ravimiohutuse riskihindamise komiteele ning taotleda, et komitee annaks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase soovitusel, kas tromboosijuhtude riski uued tõendid ravimi kasutamisel täiskasvanutel suures annuses (üle 2400 mg ööpäevas) ning väikeses annuses manustatava atsetüülsalitsüülhappe koostoime uued tõendid tingivad vajaduse muuta ibuprofeeni praeguses ravimiteabes esitatud nõuandeid (sh hoiatusi või vastunäidustusi) tervishoiutöötajatele ja patsientidele või kas on vaja muid reguleerivaid meetmeid.

Menetlus käsitles (ratseemilist) ibuprofeeni ja deksibuprofeeni (S(+)-ibuprofeeni) sisaldavaid ravimeid. Kuigi deksibuprofeeni arteriaalse tromboosi riskide ning deksibuprofeeni ja väikeses annuses manustatava atsetüülsalitsüülhappe võimaliku koostoime kohta on väga vähe andmeid, on

1 2006. aastal toimunud läbivaatamise teave on aadressil

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

2 2012. aastal toimunud läbivaatamise teave on aadressil

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

3 Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite toime veresoontele ja seedetrakti ülaosale: randomiseeritud uuringutes osalenute individuaalsete andmete meta-analüüs. Koksibide ja tavapäraste NSAID-ravimite katsetajate koostöö. *The Lancet*, 30. mai 2013.

põhjendatud eeldus, et deksibuprofeeni riskid sarnanevad (ratseemilise) ibuprofeeni riskidega, mistõttu käsitleb esildismenetlus ka seda.

Esildismenetlus käsitles ainult süsteemseid ravimvorme (nt suukaudsed ravimvormid, rektaalsed preparaadid), kuid mitte ainult lastel kasutamiseks näidustatud ravimeid ega süsteemselt väheimenduvaid paikse toimega paikseid preparaate (nt kreemid, geelid, pihustid, vaginaalsed ja oftalmoloogilised preparaadid).

Koostöövõrgustiku meta-analüüsi tulemuste kohaselt, mis ajendasid osaliselt läbivaatamist, suurendas suures annuses manustatav ibuprofeen (2400 mg ööpäevas) oluliselt raskeid koronaarseid juhte (müokardiinfarktist või südame isheemiatõvest põhjustatud surmajuhtumid), kuid mitte raskeid vaskulaarseid juhte (mittesurmov müokardiinfarkt, koronaarsurm, müokardiinfarkti või südame isheemiatõvest põhjustatud surmajuhtumid, mittesurmov insult, insuldist põhjustatud surmajuhtumid, mis tahes insult ja muud vaskulaarsed surmajuhtumid). Rasketel koronaarsetel juhtudel ja rasketel vaskulaarsetel juhtudel oli ibuprofeeni ja platseebo kohandatud määra suhtarv vastavalt 2,22 (1,10–4,48) ja 1,44 (0,89–2,33). Koksiibi ja ibuprofeeni võrdluses olid koksiibide määra suhtarvud nii rasketel koronaarsetel juhtudel kui ka rasketel vaskulaarsetel juhtudel paremad (st risk oli ibuprofeeni ravirühmas veidi suurem kui koksiibi ravirühmas), kuid need ei olnud statistiliselt olulised.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee tõstatas koostöövõrgustiku meta-analüüsi esialgsel läbivaatamisel mitu olulist küsimust statistilise meetodi kohta ja järeldas, et see piirab tulemuste tõlgendamist, eelkõige tavapäraste NSAID-ravimite (tNSAID), sh ibuprofeeni korral. Seejärel nõuti koostöövõrgustikult lisaselgitusi tNSAID-ravimite kaudse võrdlemise kasutamise, ühegi juhtumita uuringute käsitlemise ja ibuprofeeni uuringute tavalisest lühema järelkontrolli kohta, mis võisid ibuprofeeni tulemusi positiivses suunas mõjutada

Koostöövõrgustiku vastused ravimiohutuse riskihindamise komitee küsimustele kinnitasid, et tõenäoliselt ei mõjutanud oluliselt ühegi juhtumita uuringud ja võimalik ebavõrdne randomiseerimine võrgustiku läbiviidud ibuprofeeni meta-analüüsi tulemusi. Samuti kinnitasid vastused, et ibuprofeeni ja platseebo otsese võrdlemise kohta on väga vähe randomiseeritud tõendeid ja et võrgustiku meta-analüüsi tulemused on põhiliselt saadud koksiibide ja ibuprofeeni otsese võrdlemise uuringutest. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli seisukohal, et seetõttu on keeruline hinnata, kui suur on mõju, mida võisid põhjustada erinevused uuringu rühmas ja kestuses.

Koostöövõrgustiku vastused kinnitasid lisaks, et ibuprofeeni ja platseebo võrdlusuuringud olid lühemad kui ibuprofeeni ja koksiibi võrdlusuuringud, ning seetõttu on võimalik, et ibuprofeeni ja platseebo võrdlusuuringute arvestamine võrgustiku meta-analüüsis võib ravitoime näitajaid suurendada. Ibuprofeeni ja platseebo võrdlusuuringutes esitatud andmed on liiga piiratud riski kohta järelduste tegemiseks.

Arvestades, et võrgustiku meta-analüüsis ei ole võimaliku mõju ulatus selge ning ibuprofeeni ja platseebo otsese võrdlemise kohta on saadaval vähe teavet, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et meta-analüüsis käsitletava ibuprofeeni kardiovaskulaarse riski suuruse kõik järeldused peavad põhinema ibuprofeeni ja koksiibi võrdlusuuringute tulemustel, mitte võrgustiku meta-analüüsist saadud kaudsetel võrdlustel.

Kokkuvõttes oli komitee arvamisel, et ibuprofeeni ja koksiibi võrdlusuuringute andmed tõendavad, et suures annuses manustatava ibuprofeeni kardiovaskulaarsed riskid võivad sarnaneda koksiibide kardiovaskulaarsete riskidega.

Komitee soovitus põhines mitmel muul teabeallikal, sh eelmiste läbivaatamiste, kliiniliste uuringute ja avaldatud kirjanduse andmetel ning ibuprofeeni või deksibuprofeeni sisaldavate ravimite müügiloa hoidjate esitatud andmetel.

Komitee oli arvamisel, et kliiniliste uuringute andmed viitavad, et ibuprofeeni suuri ööpäevaseid annuseid (2400 mg ööpäevas) seostatakse kardiovaskulaarsete haigusjuhtude (müokardiinfarkt, insult) suurema riskiga, mis võib olla sarnane koksibide või diklofenaki puhul täheldatud riskiga. Ajakohastatud epidemioloogiliste andmete läbivaatamine kinnitab eelmiste Euroopa Liidu läbivaatamiste tulemusi ning ei viita väikeses annuses manustatava ibuprofeeni (≤ 1200 mg ööpäevas) seosele kardiovaskulaarsete haigusjuhtude suurema riskiga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et annustes 1200 mg–2400 mg ööpäevas manustatava ibuprofeeniga seotud arteriaalse tromboosi riski andmed on piiratud või puuduvad ning seega ei saa täpselt määrata, kuidas risk selles annusevahemikus muutub. Komitee oli aga seisukohal, et annuste suurendamisega vahemikus 1200 mg ja 2400 mg ööpäevas kaasneb tõenäoliselt ka riski suurenemine.

Ibuprofeenravi kestuse mõju kardiovaskulaarsele riskile ei ole põhjalikult uuritud ja seega ei ole see selge.

Kardiovaskulaarne risk võib olla suurem kardiovaskulaarse haigusega patsientidel ja selles rühmas tuleb vältida ibuprofeeni suuri annuseid. Samuti ei tohi soovitada suuri ööpäevaseid annuseid kardiovaskulaarse haiguse riskiteguritega patsientidele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et üldiselt sisaldab ibuprofeeni sisaldavate ravimite praegune ravimiteave juba asjakohast kardiovaskulaarsete riskide teavet. Samas tuleb täpsustada teavet suures annuses manustatava ibuprofeeni kasutamise kohta nende patsientide ravirühmades, kellel oli juba varem kardiovaskulaarne haigus ja/või arteriaalse tromboosi juhtude riskitegurid, ning seetõttu tuleb ajakohastada lõike 4.4 ja 4.8.

Kuigi puuduvad deksibuprofeeni kardiovaskulaarse riski konkreetsed andmed, eeldatakse suures annuses manustatava ibuprofeeniga sarnast kardiovaskulaarset riski deksibuprofeeni kasutamisel võrdse toimega annuses. Müügiloa hoidjate esitatud andmed toetasid üldjoontes määratlust, et deksibuprofeeni suur annus võrdub 50%-ga ibuprofeeni suurest annusest. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et deksibuprofeeni ravimiteavet tuleb muuta samamoodi nagu ibuprofeeni ravimiteavet.

Ibuprofeeni ja atsetüülsalitsüülhappe koostoime suhtes oli komitee arvamisel, et ibuprofeeni ja atsetüülsalitsüülhappe võimalikku koostoimet uurivad uued farmakodünaamilised ja epidemioloogilised andmed ühtivad eelmise Euroopa Liidu ülese läbivaatamise järeldustega selles küsimuses: kuigi farmakodünaamilised uuringud tõendavad, et samaaegsel manustamisel inhibeerib ibuprofeen atsetüülsalitsüülhappe trombotsüütide agregatsioonivastase toime, on sellise koostoime kliinilised tagajärjed endiselt ebaselged. Komitee järeldas, et välistada ei saa võimalust, et ibuprofeeni regulaarne pikaajaline kasutamine vähendab väikeses annuses manustatava atsetüülsalitsüülhappe kardioprotektiivset toimet.

Komitee oli arvamisel, et ajakohastada tuleb lõike 4.5 ja 5.1, et kajastada praeguseid andmeid farmakodünaamilise koostoime võimaliku kliinilise mõju kohta ibuprofeeni manustamisel koos atsetüülsalitsüülhappega.

Deksibuprofeeni ja atsetüülsalitsüülhappe võimaliku koostoime kättesaadavad andmed on piiratud. Küll aga viitavad ühe farmakodünaamilise uuringu tulemused, mille üks müügiloa hoidja esitas vastuseks komitee küsimustele, et ka deksibuprofeen vähendab *ex vivo* atsetüülsalitsüülhappe trombotsüütide agregatsioonivastast toimet. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et kõik ibuprofeeni ravimiteabes tehtavad muudatused tuleb teha ka deksibuprofeeni ravimiteabes, arvestades kõiki deksibuprofeeni üksikasju, nt võrdse toimega annust.

Ravimiteabe ajakohastamise soovitus tuleb kohaldada kõigile ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisaldavatele ravimitele, olenemata maksimaalsest soovitatud ööpäevasest annusest.

Kõike eespool esitatut arvestades järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisaldavate ravimite (süsteemsete ravimvormide) kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Üldine järeldus ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestada tuleb järgmist.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisaldavate ravimite (süsteemsete ravimvormide) ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisaldavate ravimite kardiovaskulaarse riskiga ja ibuprofeeni/deksibuprofeeni ja atsetüülsalitsüülhappe võimaliku koostoimega seotud kõiki kättesaadavaid andmeid ning võttis teadmiseks eelmiste läbivaatamiste järeldused, müügiloo hoidjate esitatud teabe ja sõltumatutelt uurijatelt saadud lisaandmed.
- Komitee järeldas, et seoses ibuprofeeni arteriaalse tromboosi riskidega toetavad randomiseeritud kliinilistest uuringutest, vaatlusuuringutest ja individuaalsetest epidemioloogilistest uuringutest, sh nende meta-analüüsides seni saadud andmed suures annuses manustatava ibuprofeeni (2400 mg ööpäevas või üle selle) seost arteriaalse tromboosi juhtude suurema riskiga. Täheldati, et see risk võib olla sarnane selektiivsete COX-2 inhibiitorite puhul esineva riskiga. Kättesaadavad andmed ei viita väikeses annuses manustatava ibuprofeeni (1200 mg ööpäevas või vähem) seosele arteriaalse tromboosi juhtude suurema riskiga.
- Komitee oli seisukohal, et kuigi puuduvad deksibuprofeeni kardiovaskulaarse riski konkreetsete andmed, eeldatakse suures annuses manustatava ibuprofeeniga sarnast kardiovaskulaarset riski deksibuprofeeni kasutamisel võrdse toimega annuses.
- Komitee järeldas, et ibuprofeeni/deksibuprofeeni ja atsetüülsalitsüülhappe koostoime kohta seni kättesaadavad farmakodünaamilised uuringud tõendavad, et samaaegsel manustamisel inhibeerib ibuprofeen/deksibuprofeen atsetüülsalitsüülhappe trombotsüütide agregatsioonivastase toime. Seni kättesaadavad epidemioloogilised andmed ei tõenda küll kliiniliselt olulist koostoimet, kuid välistada ei saa võimalust, et ibuprofeeni regulaarne pikaajaline kasutamine vähendab väikeses annuses manustatava atsetüülsalitsüülhappe kardioprotektiivset toimet.
- Komitee oli arvamusel, et üldiselt sisaldab ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisaldavate ravimite praegune ravimiteave juba kardiovaskulaarsete riskide ja atsetüülsalitsüülhappega tekkiva farmakodünaamilise koostoime asjakohast teavet. Komitee järeldas siiski, et täpsustada tuleb teavet ibuprofeeni/deksibuprofeeni suurtes annustes kasutamisega seotud riskide kohta nende patsientide ravirühmades, kellel oli juba varem kardiovaskulaarne haigus ja/või arteriaalse tromboosi juhtude riskitegurid, samuti tuleb lisada teave farmakodünaamilise koostoime võimaliku kliinilise toime kohta manustamisel koos atsetüülsalitsüülhappega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisaldavate ravimite (süsteemsete ravimvormide) kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Seetõttu soovitas komitee muuta I lisas osutatud kõigi ravimite müügiloo tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavate lõikude muudatused on ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel III lisas.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühma kokkulepe

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee 10. aprilli 2015. aasta soovitusel kaalumist direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõike 1 ja 2 kohaselt nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja ibuprofeeni või deksibuprofeeni sisaldavate ravimite (süsteemsete ravimvormide) müügilubade tingimuste muutmisega III lisas sätestatu kohaselt.

Kokkuleppe rakendamise ajakava on sätestatud IV lisas.