

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ibuprofeeni on tulehduskipulääke, jota käytetään tulehduksen, kivun ja kuumeen lievittämiseen. Sitä käytetään yleisesti, ja sitä on laajalti saatavilla ilman lääkemääräystä. Ibuprofeenin annokset ovat yleensä $\leq 1\ 200$ mg päivässä, ja sillä hoidetaan monenlaisia sairauksia, kuten kipua, kuumetta, reumaan liittyviä tiloja ja pienempiä vaivoja. Ibuprofeenia määrätään myös reumaattisten tilojen, esimerkiksi nivelrikon, pitkäaikaiseen hoitoon (annokset ovat yleensä yli 1 200 mg päivässä).

Ibuprofeeni sisältää yhtä suuret määrät R(-)-ibuprofeenia ja S(+)-ibuprofeenia. Koska tulehdusta ja kipua lievittävää vaikutusta tuottaa S(+)-enantiomeeri (eikä siis R(-)-enantiomeeri), myös deksibuprofeenia, joka sisältää vain S(+)-ibuprofeenia, on saatavana lääkevalmisteena. Deksibuprofeenin käyttöaiheet ovat samankaltaiset kuin ibuprofeenin.

Tulehduskipulääkkeiden, myös ibuprofeenin, kardiovaskulaarista riskiä on arvioitu tarkasti viime vuosina. Vuonna 2006 tehdyn edellisen arvioinnin mukaan tulehduskipulääkkeiden luokkaan katsottiin liittyvän suurentunut tromboottisten valtimotapahtumien riski, joskin selektiivisiin syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2:n) estäjiin (tunnetaan myös nimellä koksibit) liittyvää riskiä pidettiin suurempana. Tuolloin saatavilla olleet kliiniset tiedot viittasivat siihen, että suureen annokseen (2 400 mg) ibuprofeenia saattaa liittyä suurentunut tromboottisten valtimotapahtumien riski (esimerkiksi sydäninfarkti tai halvaus). Epidemiologisten tutkimusten mukaan vaikutti kuitenkin siltä, ettei pieninä annoksina ($\leq 1\ 200$ mg päivässä) käytettyyn ibuprofeeniin liity tromboottisten valtimotapahtumien, varsinkaan sydäninfarktin, riskiä¹.

Toisessa arvioinnissa, jonka lääkevalmistekomitea toteutti vuonna 2012, otettiin huomioon kaikki tuolloin saatavilla olleet julkaistut tiedot epidemiologisista tutkimuksista ja myös kliinisten tutkimusten sekä havainnoivien tutkimusten meta-analyyseista, samoin kuin tulokset tulehduskipulääkkeiden turvallisuutta koskeneesta tutkimuksesta (SOS), jota rahoitti Euroopan komissio seitsemännen puiteohjelman nojalla. Saatavilla olleen näytön perusteella arvioinnissa todettiin – aiempien päätelmien mukaisesti –, että suurina annoksina käytettynä ibuprofeeniin saattaa liittyä tromboottisten valtimotapahtumien suurentunut riski ja että pieninä annoksina ibuprofeeniin ei johdonmukaisesti liity suurentunutta tromboottisten valtimotapahtumien riskiä².

Vuoden 2012 jälkeen koksibien ja perinteisten tulehduskipulääkkeiden tutkijoiden yhteistyöryhmä julkaisi tuloksia suuresta meta-analyysistä, joka oli tehty yli 600 satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta. Tulosten mukaan suuriin ibuprofeeniannoksiin (2 400 mg) liittyvä kardiovaskulaarinen riski voi olla samankaltainen kuin COX-2:n estäjiin liittyvä riski³.

Edellä esitetyn ja ibuprofeenin laajan käytön perusteella Yhdistynyt kuningaskunta katsoi, että on unionin edun mukaista siirtää ibuprofeenin ja systeemiseen käyttöön tarkoitettujen deksibuprofeenia sisältävien valmisteiden arviointi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle (PRACille) ja pyytää sitä antamaan direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukainen suositus siitä, edellyttääkö uusi näyttö ibuprofeenin käyttöön suurina annoksina (2 400 mg tai enemmän päivässä) liittyvästä tromboottisten tapahtumien riskistä aikuisilla ja uusi näyttö pieninä annoksina käytettävään asetyylisalisyylihappoon

1 Tietoa vuonna 2006 tehdystä arvioinnista on osoitteessa

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

2 Tietoa vuonna 2012 tehdystä arvioinnista on osoitteessa

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. toukokuuta 2013.

liittyvästä yhteisvaikutuksesta terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden ohjeiden päivittämistä, mukaan luettuina varoitukset tai vasta-aiheet siten kuin ne ilmaistaan ibuprofeenin tämänhetkissä valmistetiedoissa, vai tarvittaisiinko muita sääntelytoimia.

Menettelyyn kuuluivat lääkevalmisteet, jotka sisältävät (raseemista) ibuprofeenia ja deksibuprofeenia (S(+)-ibuprofeenia). Vaikka saatavilla on hyvin vähän tietoa deksibuprofeeniin liittyvistä tromboottisten valtimotapahtumien riskeistä tai deksibuprofeenin ja pieninä annoksina käytettävän asetyylisalisyylihapon välisestä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta, on syytä olettaa, että deksibuprofeenin riskit ovat samankaltaiset kuin (raseemisen) ibuprofeenin. Näin ollen se on sisällytetty tähän lausuntomenettelyyn.

Lausuntomenettelyyn kuului vain systeemisiä valmisteita (esimerkiksi suun kautta tai peräpuikkoina käytettäviä valmisteita), mutta siihen ei kuulunut valmisteita, jotka on hyväksytty käytettäväksi vain lapsilla, tai paikallisesti käytettäviä valmisteita, joiden systeeminen imeytyminen on vähäistä (esimerkiksi voiteet, geelit, suihkeet sekä emätin- ja silmälääkevalmisteet).

CNT-yhteistyöverkoston meta-analyysin tulosten (jotka osaltaan vaikuttivat tämän arvioinnin aloittamiseen) mukaan suuret annokset ibuprofeenia (2 400 mg päivässä) lisäsivät suuria sepelvaltimotapahtumia (sydäninfarktit tai sepelvaltimotaudit) mutta eivät suuria verisuoniperäisiä tapahtumia (muut kuin kuolemaan johtaneet sydäninfarktit tai sepelvaltimoperäiset kuolemat, muut kuin kuolemaan johtaneet halvaukset, halvauskuolemat, muut halvaus- tai verisuoniperäiset kuolemat). Suurten sepelvaltimotapahtumien ja suurten verisuoniperäisten tapahtumien mukautettu esiintyvyyssuhde ibuprofeenin osalta (vs. lumelääke) oli 2,22 (1,10–4,48) ja 1,44 (0,89–2,33). Koksibin ja ibuprofeenin vertailuissa esiintyvyyssuhteet olivat koksibeille suotuisia sekä suurten sepelvaltimotapahtumien että suurten verisuoniperäisten tapahtumien osalta (ts. koksibiryhmään verrattuna riski oli hieman suurempi ibuprofeeniryhmässä), mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

PRACin alustavassa CNT-yhteistyöverkoston meta-analyysien arvioinnissa nousi esiin joukko tilastollisiin menetelmiin liittyviä kysymyksiä, joiden katsottiin rajoittavan tulosten tulkintaa etenkin perinteisten tulehduskipulääkkeiden, myös ibuprofeenin, osalta. CNT-yhteistyöverkostolta pyydettiin lisäselvennyksiä perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin liittyvien vertailujen käytöstä, nollatapahtumakokeiden käsittelystä ja ibuprofeenitutkimusten seurannan keskimääräistä lyhyempää kestoa, sillä nämä kaikki voivat vääristää tuloksia ibuprofeenin kannalta epäsuotuisasti.

CNT-yhteistyöverkoston PRACin kysymyksiin toimittamissa vastauksissa vahvistettiin, etteivät nollatapahtumakokeet ja mahdollisesti epäyhtenäinen satunnaistaminen todennäköisesti aiheuttaneet merkittäviä vääristymiä verkoston meta-analyysin tuloksiin ibuprofeenin osalta. Lisäksi vastauksissa vahvistettiin, että on hyvin vähän satunnaistettua näyttöä, jossa ibuprofeenia verrataan suoraan lumelääkkeeseen, ja että verkoston meta-analyysin tulokset on pääosin johdettu tutkimuksista, joissa koksibea verrattiin suoraan ibuprofeeniin. PRAC katsoi, että tämän vuoksi on vaikea arvioida sellaisten vääristymien suuruusluokkaa, joita tutkimuspopulaation ja tutkimuksen keston erot ovat saattaneet aiheuttaa.

CNT-yhteistyöverkoston vastauksissa vahvistettiin myös se, että tutkimukset, joissa vertailtiin ibuprofeenia ja lumelääkettä, kestivät vähemmän aikaa kuin tutkimukset, joissa ibuprofeenia vertailtiin koksibehin, joten on mahdollista, että verkoston meta-analyysiin mukaan otetut tutkimukset, joissa ibuprofeenia verrattiin lumelääkkeeseen, saattavat liioitella hoitovaikutusta. Ibuprofeenia ja lumelääkettä vertaileista tutkimuksista saatuja tietoja on liian vähän, jotta niiden perusteella voisi tehdä päätelmiä riskistä.

Koska verkoston meta-analyysin mahdollisten vääristymien laajuuteen liittyy epäselvyyksiä ja koska saatavilla on niukasti sellaista tietoa, joka perustuu ibuprofeenin ja lumelääkkeen suoraan vertailuun,

PRAC katsoi, että kaikkien tämän meta-analyysin perusteella tehtyjen, ibuprofeenin kardiovaskulaarisen riskin suuruusluokkaa koskevien päätelmien on pohjaututtava niiden tutkimusten tuloksiin, joissa ibuprofeenia verrattiin koksibeihin, ei siis epäsuoriin vertailuihin, jotka on johdettu verkoston meta-analyysistä.

Kaiken kaikkiaan PRAC katsoi, että koksibi vs. ibuprofeeni -tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että suurina annoksina käytettynä ibuprofeenin kardiovaskulaariset riskit voivat olla samankaltaiset kuin koksibeilla.

PRACin suositukseen vaikuttivat myös monet muut tiedonlähteet, esimerkiksi aiemmista arvioinneista, kliinisistä tutkimuksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saadut tiedot sekä ibuprofeenia tai deksibuprofeenia sisältävien valmisteiden myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot.

PRAC totesi kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen viittaavan siihen, että suuriin päivittäisiin ibuprofeeniannoksiin (2 400 mg/päivä) liittyy suurentunut kardiovaskulaaristen tapahtumien (sydäninfarktien, halvausten) riski, joka voi olla koksibien tai diklofenaakin käytön yhteydessä havaitun riskin suuruinen. Päivitettyjen epidemiologisten tietojen arviointi vahvistaa aiempien EU-arviointien löydökset, eivätkä ne viittaa siihen, että pieninä annoksina ($\leq 1\ 200$ mg/päivä) käytettyyn ibuprofeeniin liittyy suurentunutta kardiovaskulaaristen tapahtumien riskiä.

PRAC totesi, että kun annos on 1 200–2 400 mg päivässä, ibuprofeeniin liittyvästä tromboottisten valtimotapahtumien riskistä on vain hyvin vähän tietoja tai niitä ei ole lainkaan, joten ei voida määritellä tarkkaan, miten riski muuttuu tällä annosvälillä. PRAC kuitenkin katsoi, että riski todennäköisesti kasvaa annoksen mukaan, kun päivittäiset annokset suurenevat 1 200 mg:n ja 2 400 mg:n välillä.

Ibuprofeenihoidon keston vaikutusta kardiovaskulaariseen riskiin ei ole tutkittu laajasti, joten sitä ei tiedetä varmasti.

Kardiovaskulaarinen riski voi olla suurentunut sydän- ja verisuonitauteja sairastavilla potilailla, ja tässä potilasryhmässä suuria ibuprofeeniannoksia tulee välttää. Suuria päivittäisiä annoksia ei suositella myöskään potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

PRACin mukaan ibuprofeenia sisältävien valmisteiden nykyiset valmistetiedot sisältävät jo nyt tärkeää tietoa kardiovaskulaarisista riskeistä. Tietoja suurten ibuprofeeniannosten käytöstä tietyissä potilasryhmissä, joissa potilailla on jo todettu jokin sydän- ja verisuonitauti ja/tai tromboottisten valtimotapahtumien riskitekijöitä, on kuitenkin selvennettävä, joten kohtia 4.4 ja 4.8 on päivitettävä.

Vaikka saatavilla ei ole tarkkoja tietoja deksibuprofeeniin liittyvästä kardiovaskulaarisesta riskistä, on oletettavaa, että se on yhtä suuri kuin suurina annoksina käytettävään ibuprofeeniin liittyvä riski, kun deksibuprofeenia käytetään ekvipotentteina annoksina. Myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot tukivat laajalti sitä, että deksibuprofeenin suureksi annokseksi tulee määritellä puolet ibuprofeenin suuresta annoksesta. PRAC päätti, että deksibuprofeenin valmistetietoja on muutettava samalla tavalla kuin ibuprofeenin valmistetietoja.

Ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon välisestä yhteisvaikutuksesta PRAC totesi, että uudet farmakodynaamiset ja epidemiologiset tiedot ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon mahdollisen yhteisvaikutuksen tutkimuksista ovat yhdenmukaisia aiemman tätä koskeneen EU:n laajuisen arvioinnin päätelmien kanssa, eli vaikka farmakodynaamiset tutkimukset osoittavat, että samanaikaisesti annettuna ibuprofeeni estää asetyylisalisyylihapon verihitaleisiin kohdistuvaa vaikutusta, yhteisvaikutuksen kliiniset seuraukset ovat kuitenkin yhä epäselvät. Lisäksi PRAC totesi, ettei voida sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen ja pitkäaikainen käyttö voi vähentää pieninä annoksina käytetyn asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta.

PRAC katsoi, että kohtia 4.5 ja 5.1 on päivitettävä, jotta niissä otetaan huomioon nykyiset tiedot farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisesta kliinisestä vaikutuksesta, kun ibuprofeenia käytetään yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Deksibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon mahdollisesta yhteisvaikutuksesta on vain vähän tietoja saatavilla. Tulokset yhdestä farmakodynaamisesta tutkimuksesta, jonka eräs myyntiluvan haltija toimitti PRACin kysymysten johdosta, viittaavat siihen, että myös deksibuprofeeni vähentää asetyylisalisyylihapon verihitaleisiin kohdistuvaa vaikutusta *ex vivo*. Lisäksi PRAC katsoi, että kaikki ibuprofeenin valmistetietoihin tehtävät päivitykset on tehtävä myös deksibuprofeenin valmistetietoihin, kun otetaan huomioon myös nimenomaan deksibuprofeenia koskevat seikat, esimerkiksi ekvipotentti annos.

Suosituksista päivittää valmistetiedot on sovellettava kaikkiin ibuprofeenia ja deksibuprofeenia sisältäviin lääkevalmisteisiin riippumatta siitä, mikä on suositeltu enimmäispäivittäisannos.

Kaiken edellä esitetyn perusteella PRAC päätti, että ibuprofeenia ja deksibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden (systemiset valmisteet) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Yleiset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski ibuprofeenia ja deksibuprofeenia sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot ibuprofeenia ja deksibuprofeenia sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvästä kardiovaskulaarisesta riskistä sekä mahdollisesta ibuprofeenin/deksibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon välisestä yhteisvaikutuksesta ja otti huomioon aiempien arviointien päätelmät, myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot sekä riippumattomilta tutkijoilta saadut tiedot.
- PRAC totesi, että ibuprofeeniin liittyvien tromboottisten valtimotapahtumien riskien osalta tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista ja yksittäisistä epidemiologisista tutkimuksista ja niiden meta-analyyseistä tukevat sitä, että suurina annoksina (2 400 mg päivässä tai enemmän) käytettynä ibuprofeeniin liittyy suurentunut tromboottisten valtimotapahtumien riski. On havaittu, että tämä riski voi olla yhtä suuri kuin selektiivisiin COX-2:n estäjiin liittyvä riski. Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että pieninä annoksina (1 200 mg päivässä tai vähemmän) käytettynä ibuprofeeniin liittyisi suurentunut tromboottisten valtimotapahtumien riski.
- PRAC katsoi, että vaikka saatavilla ei ole tarkkoja tietoja deksibuprofeeniin liittyvästä kardiovaskulaarisesta riskistä, on oletettavaa, että se on yhtä suuri kuin suurina annoksina käytettävään ibuprofeeniin liittyvä riski, kun deksibuprofeenia käytetään ekvipotentteina annoksina.
- Ibuprofeenin/deksibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon välisestä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta PRAC totesi tällä hetkellä saatavilla olevien farmakodynaamisten tutkimusten osoittavan, että samanaikaisesti käytettynä ibuprofeeni/deksibuprofeeni estää asetyylisalisyylihapon verihitaleisiin kohdistuvaa vaikutusta. Tällä hetkellä saatavilla olevat epidemiologiset tiedot eivät kuitenkaan osoita, että yhteisvaikutus olisi kliinisesti merkitsevä,

mutta silti ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen ja pitkäaikainen käyttö saattaa vähentää pieninä annoksina käytetyn asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta.

- PRACin mukaan ibuprofeenia ja deksibuprofeenia sisältävien valmisteiden nykyiset valmistetiedot sisältävät jo nyt tärkeää tietoa kardiovaskulaarisista riskeistä ja farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta asetyylisalisyylihapon kanssa. PRAC kuitenkin päätti, että tietoja riskeistä, jotka liittyvät suurien ibuprofeeni-/deksibuprofeeniannosten käyttöön tietyissä potilasryhmissä, joissa potilailla on todettu jokin sydän- ja verisuonitauti ja/tai tromboottisten valtimotapahtumien riskitekijöitä, on selvennettävä, ja että asetyylisalisyylihapon kanssa samanaikaiseen käyttöön liittyvän farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisesta kliinisestä vaikutuksesta tarvitaan lisää tietoa.

PRAC päätti, että ibuprofeenia ja deksibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden (systeemiset valmisteet) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen PRAC suosittelee myyntilupien ehtojen muuttamista kaikkien niiden liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden osalta, joiden valmisteyhtenvetojen ja pakkausselosteiden asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset esitetään PRACin suosituksen liitteessä III.

CMDh:n sopimus

Arvioituaan PRACin 10. huhtikuuta 2015 annetun direktiivin 2001/83/EY 107k artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla antaman suosituksen CMDh yhtyy PRACin tieteellisiin päätelmiin ja katsoo, että ibuprofeenia tai deksibuprofeenia (systeemiset valmisteet) sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja on muutettava liitteessä III esitetyn mukaisesti.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on esitetty liitteessä IV.