

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAID) koji se koristi za smanjivanje upale i boli, te snižavanje vrućice. Često se koristi i široko je dostupan bez liječničkog recepta, najčešće u dozama od ≤ 1200 mg dnevno, za potrebe liječenja stanja koja uključuju bol, vrućicu, reumatična stanja i manje poteškoće. Ibuprofen se također propisuje za održavanje kroničnih reumatičnih stanja poput osteoartritisa (najčešće u dozama većima od 1200 mg dnevno).

Ibuprofen sadrži jednake količine R(-)-ibuprofena i S(+)-ibuprofena. Budući da je S(+)-enantiomer koji omogućuje protuupalno i analgetsko djelovanje te nije R(-)-enantiomer, deksibuprofen koji sadrži samo S(+)-ibuprofen također je dostupan kao lijek. Odobrene indikacije za deksibuprofen slične su onima ibuprofena.

Tijekom posljednjih godina pažljivo je praćen kardiovaskularni (KV) rizik NSAID-ova, uključujući ibuprofena. U prethodnom pregledu provedenom 2006. godine zaključeno je da su NSAID-ovi kao klasa povezani s povišenim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja, iako je zaključeno da je rizik veći u slučaju inhibitora selektivne ciklooksigenaze-2 (COX-2) (također poznati pod nazivom koksibi). Podaci iz kliničkih ispitivanja u tom trenutku ukazivali su na to da se ibuprofen u velikoj dozi (2400 mg dnevno) može povezati s povišenim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara). Načelno epidemiološka ispitivanja ne ukazuju na to da je ibuprofen u manjim dozama (≤ 1200 mg dnevno) povezan s povišenim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja, posebice od infarkta miokarda (MI)¹.

U drugoj ocjeni koju je proveo CHMP u 2012. godini, razmotreni su svi objavljeni dokazi dostupni do dana provođenja postupka iz epidemioloških ispitivanja, te meta analiza kliničkih ispitivanja i opservacijskih ispitivanja kao i rezultati istraživačkog projekta "sigurna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova" (SOS) kojeg financira Europska komisija u sklopu sedmog okvirnog programa. Na temelju dostupnih dokaza, u pregledu je u skladu s prethodnim zaključcima donesen zaključak da ibuprofen u velikoj dozi može biti povezan s povišenim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja, te da ibuprofen u malim dozama nije konzistentno povezan s povišenim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja².

Od pregleda provedenog 2012. godine, zajednička skupina Istraživački popisi za koksib i tradicionalne NSAID-ove (*eng. Coxib and traditional NSAID Trialists, CNT*) objavila je rezultate velike meta analize više od 600 randomiziranih kliničkih ispitivanja. Rezultati su ukazivali na to da kardiovaskularni rizik s velikom dozom ibuprofena (2400 mg) može biti sličan COX-2 inhibitorima³.

U svjetlu prethodno navedenog te uzimajući u obzir raširenu primjenu ibuprofena, Ujedinjena Kraljevina zaključila je da je u interesu Unije da se lijekovi koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen za sistemsku primjenu upute PRAC-u, te da se od PRAC-a zatraži preporuka u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ o tome je li potrebno ažurirati novi dokaz o riziku od trombotičkih događaja kada se lijekovi koriste u velikim dozama od 2400 mg na dan ili više, u odraslih osoba i novi dokaz o interakciji s malom dozom acetilsalicilne kiseline kako bi se dao savjet zdravstvenim radnicima i

1 Informacije o pregledu provedenom 2006. godine dostupne su na

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

2 Informacije o pregledu provedenom 2012. godine dostupne su na

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

3 Vaskularno i gastrointestinalno djelovanje nesteroidnih protuupalnih lijekova: meta analize podataka pojedinačnih sudionika randomiziranih ispitivanja. Zajednička skupina "Istraživački popisi za koksib i tradicionalne NSAID-ova" (*eng. Coxib and traditional NSAID Trialists, CNT*). The Lancet - 30. svibnja 2013.

bolesnicima, uključujući upozorenja ili kontraindikacije kako je navedeno u aktualnim informacijama za lijekove koje sadrže ibuprofen, odnosno je li potrebna bilo koja druga regulatorna mjera.

Predmetom pregleda obuhvaćeni su samo lijekovi koji sadrže (racemik) ibuprofen i deksibuprofen (S(+)) ibuprofen). Iako je dostupno vrlo malo podataka o arterijskim trombotičkim rizicima deksibuprofena ili u vezi s mogućim interakcijama deksibuprofena i malom dozom acetilsalicilne kiseline, može se pretpostaviti da deksibuprofen dijeli slične rizike kao (racemik) ibuprofen, stoga je uključen u predmet ovog postupka upućivanja.

Predmet postupka upućivanja uključio je samo sistemske formulacije (primjerice oralne formulacije, rektalne pripravke), no nije uključio proizvode odobrene za primjenu isključivo u djece ili pripravke za vanjsku primjenu namijenjene lokalnom djelovanju s malom sistemskom apsorpcijom (primjerice kreme, gelovi, sprejevi, vaginalni i oftalmološki pripravci).

U rezultatima mrežne meta analize CNT zajedničke skupine koja je djelomično pokrenula ovaj pregled, velika doza ibuprofena (2400 mg/dan) značajno je povećala veće koronarne događaje (MCE) (infarkt miokarda ili smrt zbog koronarne srčane bolesti (CHD)), no ne i većih vaskularnih događaja (MVE) (infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, koronarna smrt, infarkt miokarda ili CHD sa smrtnim ishodom, moždani udar bez smrtnog ishoda, moždani udar sa smrtnim ishodom, bilo kakav udar i druge vaskularne smrti). Omjer prilagođene stope ibuprofena u odnosu na placebo za MCE i MVE bio je 2022 (1,10 - 4,48), odnosno 1,44 (0,89 - 2,33). U usporedbi koksiba i ibuprofena omjeri stopa bili su u korist koksiba kako u slučaju MCE-a tako i MVE-a (primjerice malo povećan rizik u grupi koja je uzimala ibuprofen u odnosu na onu koja je uzimala koksibe), no oni nisu bili statistički značajni.

U početnom razmatranju PRAC-a mrežnih meta analiza CNT zajedničke skupine, iznijet je niz važnih pitanja u vezi sa statističkom metodologijom, za koju se smatralo da ograničava tumačenje rezultata, posebice u slučaju tradicionalnih NSAID-ova (tNSAID-ova), uključujući ibuprofen. Posljedično, zatraženo je daljnje pojašnjenje od CNT suradnje vezano uz primjenu neposredne usporedbe za NSAID-ove, upravljanje ispitivanjima bez događaja te kraćeg od prosječnog razdoblja kontrole za ispitivanja ibuprofena koja su mogla biti pristrana u smislu povoljnijih rezultata za ibuprofen.

Odgovori CNT suradnje na pitanja koja je postavio PRAC potvrdili su da ispitivanja s nula događaja i moguća nejednaka randomizacija najvjerojatnije nisu uvela nikakvu značajnu pristranost na području rezultata u mrežnim meta analizama ibuprofena. Odgovori su potvrdili da također postoji vrlo malo randomiziranih dokaza koji izravno uspoređuju ibuprofen s placebom te da su rezultati mrežnih meta analiza primarno izvedeni iz ispitivanja koja su posredno usporedila koksibe s ibuprofenom. PRAC je bio mišljenja da to otežava ocjenu veličine bilo kakvih odstupanja koja mogu biti uvedena na temelju bilo kakvih razlika u populaciji ispitivanja i trajanju ispitivanja.

Odgovori CNT suradnje također potvrđuju da su ispitivanja koja su usporedila ibuprofen s placebom bila kraćeg trajanja u odnosu na ispitivanja koja su usporedila ibuprofen s koksibom te stoga postoji mogućnost da je uključivanje ispitivanja koje je usporedilo ibuprofen s placebom u mrežne meta analize uvećava djelovanje terapije. Podaci prikupljeni ispitivanjem koje je usporedilo ibuprofen i placebo bili su previše ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o riziku.

Uzimajući u obzir nerazriješene nesigurnosti vezane uz veličinu potencijalnih odstupanja u mrežnoj meta analizi i nedostatak dostupnih informacija koje izravno uspoređuju ibuprofen s placebom, PRAC je bio mišljenja da donošenje bilo kakvih zaključaka o veličini kardiovaskularnog rizika ibuprofena donesenih na temelju meta analize treba temeljiti na rezultatima ispitivanja koja su usporedila ibuprofen s koksibom, a ne donositi neposredne usporedbe na temelju mrežnih meta analiza.

Načelno je PRAC bio mišljenja da podaci prikupljeni iz ispitivanja koje je usporedilo djelovanje koksiba i ibuprofena ukazuju na to da CV rizici velike doze ibuprofena mogu biti slični onima koksiba.

Nekoliko drugih izvora podataka obavijestilo je odjel preporuka PRAC-a, uključujući dostupne podatke iz prethodnih pregleda, klinička ispitivanja, objavljene literature kao i podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (nositelja odobrenja) o lijekovima koji sadrže ibuprofen ili deksibuprofen.

PRAC je bio mišljenja da podaci o kliničkim ispitivanjima ukazuju da su velike dnevne doze ibuprofena (2400 mg/dnevno) povezane s povišenim rizikom od kardiovaskularnih događaja (infarktom miokarda, moždanim udarom), koji mogu biti slični onima uočenima s koksibima ili diklofenakom. Pregled ažuriranih epidemioloških podataka potvrđuje nalaze prethodnih EU pregleda te ovaj pregled ne ukazuje na to da je ibuprofen u manjim dozama (≤ 1200 mg/dnevno) povezan s povišenim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

PRAC je napomenuo da nema ograničenih podataka povezanih s arterijskim trombotičkim rizikom ibuprofena u dozama između 1200 mg i 2400 mg/dnevno, te se ne može utvrditi točan način na koji se rizik mijenja unutar raspona doziranja. No, PRAC je zaključio kako je izgledno da postoji povećanje rizika ovisno o dozi s povećanjem doze od 1200 mg do 2400 mg/dnevno.

Djelovanje terapije ibuprofena na vaskularni rizik nije opširno ispitano, te stoga nije sigurno.

Kardiovaskularni rizici mogu biti veći u bolesnika s kardiovaskularnom bolesti, a velike doze ibuprofena treba izbjegavati u ovoj populaciji. Slično tome, velike dnevne doze ne smiju se preporučati u bolesnika s faktora rizika za kardiovaskularne bolesti.

PRAC je zaključio kako postojeće informacije o proizvodu za lijekove koji sadrže ibuprofen uglavnom već sadrže smislene informacije u vezi s kardiovaskularnim rizicima. No, informacije o primjeni ibuprofena u velikim dozama u određenih populacija s postojećom kardiovaskularnom bolešću i/ili faktorima rizika od arterijskih trombotskih događaja zahtjeva dodatno pojašnjenje te su stoga potrebna ažuriranja dijelova 4.4. i 4.8.

Iako specifični podaci o kardiovaskularnom riziku deksibuprofena nisu dostupni, očekuje se sličan kardiovaskularni rizik onom velike doze ibuprofena kada se deksibuprofen koristi u ekvipotentnim dozama. Podaci koje je dostavio nositelj odobrenja uvelike podržavaju definiciju velike doze deksibuprofena kao 50% velike doze ibuprofena. PRAC je zaključio da informacije o proizvodima koji sadrže deksibuprofen treba dopuniti na isti način kao i informacije o lijekovima koji sadrže ibuprofen.

Vezano uz interakciju ibuprofena i acetilsalicilne kiseline, PRAC je bio mišljenja da su farmakodinamički i epidemiološki podaci koji istražuju moguću interakciju između ibuprofena i acetilsalicilne kiseline konzistentni sa zaključcima prethodnog pregleda provedenog diljem EU-a u tom pogledu - da iako farmakodinamička ispitivanja pokazuju da ibuprofen inhibira antitrombocitno djelovanje acetilsalicilne kiseline ako se primjenjuje istovremeno, kliničke implikacije takve interakcije još uvijek nisu sigurne. Nadalje, PRAC je zaključio da se ne može isključiti mogućnost da redovita, dugoročna primjena ibuprofena može smanjiti djelovanje male doze acetilsalicilne kiseline koja štiti srce.

PRAC je bio mišljenja da je potrebno ažurirati dijelove 4.5. i 5.1. kako bi odražavali postojeće podatke o potencijalnom kliničkom djelovanju farmakodinamičke interakcije u slučaju kada se ibuprofen uzima s acetilsalicilnom kiselinom.

Postoje ograničeni podaci o potencijalnoj interakciji između deksibuprofena i acetilsalicilne kiseline. No, rezultati jednom farmakodinamičkog ispitivanja koje je dostavio jedan od nositelja odobrenja u odgovoru na pitanja PRAC-a ukazuju da deksibuprofen također smanjuje antitrombocitno djelovanje acetilsalicilne kiseline *ex vivo*. PRAC je bio mišljenja da svako ažuriranje informacija o lijekovima koji sadrže ibuprofen treba primijeniti na informacije o proizvodu za deksibuprofen, uzimajući u obzir sve specifične podatke za deksibuprofen, primjerice ekvipotentne doze.

Preporuku za ažuriranje informacija o proizvodu treba primijeniti na sve lijekove koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen, vezano uz maksimalne preporučene dnevne doze.

Nakon što je razmotrio sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen (sistemske formulacije) ostaje povoljan te je predmetom usuglašenih promjena u informacijama o proizvodu.

Opći zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ iz podataka za farmakovigilanciju za lijekove koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen (sistemske formulacije).
- PRAC je razmotrio ukupnost podataka dostupnih vezano uz kardiovaskularni rizik lijekova koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen te u vezi s potencijalnom interakcijom između ibuprofena/deksibuprofena i acetilsalicilne kiseline, potvrđujući zaključke iz prethodnih pregleda, podnesaka koje je dostavio nositelj odobrenja i dodatne podatke od nezavisnih ispitivača.
- PRAC je zaključio da vezano uz arterijske trombotičke rizike ibuprofena, podaci dostupni do danas iz randomiziranih kliničkih ispitivanja, opservacijskih ispitivanja i zasebnih epidemioloških ispitivanja, uključujući njegove meta analize podržavaju podatak da je ibuprofen u velikim dozama (2400 mg ili većima) povezan s povišenim rizikom arterijsko trombotičkih događaja. Uočeno je da taj rizik može biti sličan onom selektivnih COX-2 inhibitora. Dostupni podaci ne ukazuju na to da je ibuprofen u malim dozama (jednakima ili manjima od 1200 mg po danu) povezan s povišenim rizikom od arterijsko trombotičkih događaja.
- PRAC je zaključio da iako nema specifičnih podataka o kardiovaskularnom riziku deksibuprofena, sličan kardiovaskularni rizik onom velike doze ibuprofena može se očekivati ako se deksibuprofen koristi u ekvipotentnim dozama.
- PRAC je zaključio da s obzirom na interakciju između ibuprofena/deksibuprofena i acetilsalicilne kiseline farmakodinamička ispitivanja koja su dostupna do današnjeg dana pokazuju da ibuprofen/deksibuprofen inhibiraju antitrombocitno djelovanje acetilsalicilne kiseline ako se primjenjuju istovremeno. Epidemiološki podaci dostupni do danas ipak ne potvrđuju klinički značaj interakcije, već da se ne može isključiti mogućnost toga da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti djelovanje male doze acetilsalicilne kiseline koja djeluje povoljno na srce.
- PRAC je zaključio da postojeće informacije o lijekovima koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen već uglavnom sadrže smislene informacije u vezi s kardiovaskularnim rizicima i farmakodinamičkom interakcijom s acetilsalicilnom kiselinom. No, PRAC je zaključio da informacije o rizicima povezanim s uporabom velikih doza ibuprofena/deksibuprofena u određene populacije s postojećim kardiovaskularnim bolestima i/ili faktorima rizika za arterijske trombotičke događaje zahtijevaju daljnje pojašnjenje kao i određene informacije o potencijalnom kliničkom djelovanju farmakodinamičke interakcije ako se uzima s acetilsalicilnom kiselinom.

PRAC je zaključio da je mjere koristi i rizika za lijekove koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen (sistemske formulacije) ostaje povoljan te je predmet usuglašenih promjena u informacijama o proizvodu.

Stoga PRAC preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova navedenih u Prilogu I. za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III. preporuke PRAC-a.

Sporazum CMDh-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a od 10. travnja 2015., u skladu s člankom 107.k točkama (1) i (2) Direktive 2001/83/EZ CMDh je suglasan sa svim znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC i s izmjenama u smislu uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen (sistemske formulacije) kako je navedeno u Prilogu III.

Raspored primjene sporazuma određen je u Prilogu IV.