

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ibuprofén nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID), amelyet gyulladáscsökkentésre, fájdalomcsillapításra és lázcsillapításra használnak. Gyakran alkalmazott és széles körben, recept nélkül kapható gyógyszer, amelynek jellemző adagja napi legfeljebb 1200 mg, és amelyet számos állapot – például fájdalom, láz, reumás állapotok és kisebb betegségek – kezelésére használnak. Az ibuprofén reumás állapotok – például oszteoarthritisz – krónikus kezelésére is felírják (jellemzően az adagok nagyobbak napi 1200 mg-nál).

Az ibuprofén egyenlő mennyiségben tartalmaz R(-)-ibuprofén és S(+)-ibuprofén. Mivel a gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatást az S(+)-enantiomer biztosítja, nem pedig az R(-)-enantiomer, a kizárólag S(+)-ibuprofén tartalmazó dexibuprofén is kapható gyógyszerként. A dexibuprofén jóváhagyott javallatai hasonlóak az ibuprofén esetében jóváhagyottakhoz.

Az NSAID-k, köztük az ibuprofén kardiovaszkuláris kockázatát az utóbbi években alapos felülvizsgálatnak vetették alá. Egy 2006-ban végzett korábbi felülvizsgálat alapján azt a következtetést vonták le, hogy az NSAID-khez mint osztályhoz az artériás trombotikus események megnövekedett kockázata társul, bár úgy gondolták, hogy a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlók (más néven koxibok) esetében a kockázat nagyobb. Az akkori klinikai vizsgálati adatok arra utaltak, hogy magas adag (napi 2400 mg) esetén az ibuprofén az artériás trombotikus események (például miokardiális infarktus vagy stroke) megnövekedett kockázatával társulhat. Összességükben az epidemiológiai vizsgálatok nem utaltak arra, hogy alacsony adagok (napi legfeljebb 1200 mg) esetén az ibuprofén az artériás trombotikus események, különösen a miokardiális infarktus (MI)¹ megnövekedett kockázatával társulna.

Egy másik, a CHMP által 2012-ben végzett értékelés figyelembe vett minden, az epidemiológiai vizsgálatokból addig rendelkezésre álló, publikált bizonyítékot, a klinikai és a megfigyeléses vizsgálatok metaanalíziseit, továbbá az Európai Bizottság hetedik keretprogramja által finanszírozott „nemszteroid gyulladásgátlók biztonságossága” (SOS) kutatási projekt eredményeit is. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a felülvizsgálat azt a következtetést vonta le, a korábbi következtetésekkel összhangban, hogy az ibuprofén magas adag esetén az artériás trombotikus események megnövekedett kockázatával társulhat, alacsony adagok esetén pedig nem társul következetesen az artériás trombotikus események megnövekedett kockázatával².

A 2012-es felülvizsgálat óta „A koxib- és hagyományos NSAID-vizsgálatokat végzők együttműködési csoportja” (Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) collaborative group) közzétette egy több mint 600 randomizált klinikai vizsgálatból származó nagy metaanalízis eredményeit. Az eredmények arra utaltak, hogy a kardiovaszkuláris kockázat az ibuprofén magas adagjával (2400 mg) is hasonló lehet a COX-2 gátlókéhoz³.

A fentiek figyelembevételével és az ibuprofén széles körű alkalmazása miatt az Egyesült Királyság úgy vélte, hogy az Unió érdekében áll, hogy a szisztémás alkalmazásra szolgáló, ibuprofén- és dexibuprofén-tartalmú készítmények ügyét a PRAC elé terjessze, és kérje, hogy adjon ki a 2001/83/EK

1 A 2006-ban végzett felülvizsgálatról a következő helyen található tájékoztatás:

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

2 A 2012-ben végzett felülvizsgálatról a következő helyen található tájékoztatás:

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 May 2013

irányelv 31. cikke szerinti ajánlást arra vonatkozóan, hogy a magas, legalább napi 2400 mg-os adagok felnőtteknél történő alkalmazásakor fellépő trombotikus események kockázatának új bizonyítékai, valamint az alacsony dózisú acetil-szalicilsavval való kölcsönhatás új bizonyítékai szükségessé teszik-e az egészségügyi szakembereknek és a betegeknek szóló útmutatás frissítését, ideértve a jelenlegi ibuprofén-terméktájékoztatóban található figyelmeztetéseket és ellenjavallatokat, vagy hogy szükség van-e bármely más szabályozási intézkedésre.

Az eljárás hatálya kiterjedt a (racem) ibuprofén és a dexibuprofén (S(+)-ibuprofén) tartalmazó gyógyszerekre is. Bár a dexibuprofén artériás trombotikus kockázataira, valamint a dexibuprofén és az alacsony dózisú acetil-szalicilsav közötti lehetséges kölcsönhatásra vonatkozóan nagyon kevés adat áll rendelkezésre, ésszerű feltételezni, hogy a dexibuprofén kockázatai hasonlóak a (racem) ibuprofén kockázataihoz, ezért azt szintén bevonták a jelen betérjesztési eljárásba.

A betérjesztési eljárás hatálya alá kizárólag szisztémás készítmények (pl. szájon át szedhető, valamint rektális készítmények) tartoznak, a kizárólag gyermekeknél engedélyezett, illetve az alacsony szisztémás felszívódású, helyi hatások elérésére szánt lokális készítmények (pl. krémek, gélek, spray-k, vaginális és szemészeti készítmények) viszont nem.

A CNT Együttműködés hálózati metaanalízisének eredményeiben, amelyek részben előidézői voltak ennek a felülvizsgálatnak, az ibuprofén magas adagjai (2400 mg/nap) szignifikánsan megnövelték a fő koronária események (MCE: a miokardiális infarktus vagy koszorúér-betegség miatti halál) előfordulási gyakoriságát, a fő vaszkuláris eseményekét (MVE: nem fatális MI, koronária halál, miokardiális infarktus vagy koszorúér-betegség miatti halál, nem fatális stroke, stroke miatti halál, bármilyen stroke, valamint egyéb éreredetű halálozás) viszont nem. Az ibuprofén MCE-re, illetve MVE-re vonatkozó korrigált aránya a placebohoz képest 2,22 (1,10–4,48), illetve 1,44 (0,89–2,33) volt. A koxibot az ibuprofénnel összehasonlítva az arány a koxibok javára billent mind az MCE, mind az MVE esetében (azaz a koxibok csoportjához képest az ibuprofénnel enyhén megnövekedett a kockázat), de ez statisztikailag nem volt szignifikáns.

A CNT Együttműködés hálózati metaanalíziseinek a PRAC általi kezdeti mérlegelése során számos olyan fontos kérdés merült fel a statisztikai módszertant illetően, amelyekről úgy vélték, hogy korlátozzák az eredmények értelmezését, különösen a hagyományos NSAID-k (tNSAID-k), köztük az ibuprofén esetében. Következésképpen a CNT Együttműködéstől további tisztázást kértek a tNSAID-kre vonatkozó közvetett összehasonlításokkal kapcsolatban, a nulla valószínűségű események vizsgálatának kezelését illetően, valamint az ibuprofénnel végzett vizsgálatok esetében az átlagosnál rövidebb nyomon követést illetően, ami az ibuprofénre vonatkozóan felfelé torzíthatta az eredményeket.

A CNT Együttműködésnek a PRAC kérdéseire adott válaszai megerősítették, hogy nem valószínű, hogy a nulla valószínűségű események vizsgálati és a lehetséges egyenlőtlen randomizálás szignifikánsan torzították a hálózati metaanalízis ibuprofénre vonatkozó eredményeit. A válaszok azt is megerősítették, hogy nagyon kevés az ibuprofén a placeboval közvetlenül összehasonlító randomizált bizonyíték, és hogy a hálózati metaanalízis eredményei elsődlegesen a koxibokat az ibuprofénnel közvetlenül összehasonlító vizsgálatokból származnak. A PRAC azon a véleményen volt, hogy ez megnehezíti bármely torzítás mértékének megítélését, amelyet a vizsgálati populáció és a vizsgálat időtartama eltérései idézhetek elő.

A CNT Együttműködés válaszai azt is megerősítették, hogy az ibuprofén a placeboval összehasonlító vizsgálatok időtartamukat tekintve rövidebbek voltak, mint az ibuprofén a koxibokkal összehasonlító vizsgálatok, és így fennáll a lehetősége annak, hogy az ibuprofén a placeboval összehasonlító vizsgálatok bevonása a hálózati metaanalízisbe látszólag megnövelheti a kezelés hatását. Az ibuprofén

a placebóval összehasonlító vizsgálatokból származó adatok túl korlátozottak ahhoz, hogy a kockázatra vonatkozó következtetéseket lehessen belőlük levonni.

Tekintettel a hálózati metaanalízis potenciális torzításainak mértékével kapcsolatban fennálló bizonytalanságokra, valamint az ibuprofénnek a placebóval való közvetlen összehasonlításából rendelkezésre álló információk szűkösségére, a PRAC azon a véleményen volt, hogy az ibuprofén kardiovaszkuláris kockázatának nagyságára vonatkozó, ebből a metaanalízisből levont bármely következtetésnek az ibuprofén a koxibokkal összehasonlító vizsgálatoknak az eredményein kell alapulnia, nem pedig a hálózati metaanalízisből származó közvetett összehasonlításokon.

Összességében a PRAC azon a véleményen volt, hogy a koxibot az ibuprofénnel összehasonlító vizsgálatokból származó adatok azt jelzik, hogy a magas dózisú ibuprofén kardiovaszkuláris kockázatai hasonlóak lehetnek a koxibokéhoz.

Ajánlásának megtételéhez a PRAC számos más adatforrásból is tájékozódott, ideértve a korábbi felülvizsgálatokból, klinikai vizsgálatokból és a publikált szakirodalomból rendelkezésre álló adatokat, valamint az ibuprofén vagy dexibuprofén tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai által benyújtott adatokat.

A PRAC-nak az volt a véleménye, hogy a klinikai vizsgálati adatok arra utalnak, hogy az ibuprofén magas adagjai (2400 mg/nap) a kardiovaszkuláris események (miokardiális infarktus, stroke) megnövekedett kockázatával társulnak, amely hasonló lehet a koxibokkal vagy a diklofenákkal megfigyeltekhez. A frissített epidemiológiai adatok felülvizsgálata megerősíti a korábbi EU-s felülvizsgálatok eredményeit, és nem utal arra, hogy az ibuprofén alacsony adagokban (legfeljebb 1200 mg/nap) történő alkalmazása a kardiovaszkuláris események megnövekedett kockázatával társulna.

A PRAC megjegyezte, hogy a napi 1200 és 2400 mg közötti adagok esetében nincsenek, vagy korlátozottan állnak rendelkezésre az ibuprofén artériás trombotikus kockázatára vonatkozó adatok, így nem lehet pontosan meghatározni, hogyan változik a kockázat ebben az adagolási tartományban. A PRAC véleménye szerint ugyanakkor valószínű, hogy dóziszfüggő kockázatnövekedés áll fenn az adagok 1200 mg/nap és 2400 mg/nap között való növelésekor.

Az ibuprofénnel végzett kezelés időtartamának a kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt hatásáról nem készült kiterjedt vizsgálat, ezért ez bizonytalan.

A kardiovaszkuláris kockázat szív- és érrendszeri betegségekben szenvedő betegeknél magasabb lehet, és az ibuprofén magas adagjait ebben a populációban kerülni kell. Hasonlóképpen nem javasolhatók magas napi adagok olyan betegeknek, akiknél szív- és érrendszeri betegség kockázati tényezői vannak jelen.

A PRAC úgy vélte, hogy általában véve az ibuproféntartalmú készítmények jelenlegi terméktájékoztatója már tartalmaz érdemi információkat a kardiovaszkuláris kockázatokra vonatkozóan. Az ibuprofén magas adagjainak alkalmazására vonatkozó információk azonban bizonyos, meglévő szív- és érrendszeri betegségekben szenvedő és/vagy az artériás trombotikus események kockázati tényezőivel rendelkező populációknál további tisztázást igényelnek, így a 4.4 és 4.8 pontok frissítése szükséges.

Bár kifejezetten a dexibuprofén kardiovaszkuláris kockázatáról nem állnak rendelkezésre adatok, a dexibuprofén ekvipotens adagokban történő alkalmazásakor az ibuprofén magas adagjának kockázatához hasonló kardiovaszkuláris kockázat várható. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatok széleskörűen támogatták a dexibuprofén magas adagjának az ibuprofén magas adagja 50%-aként történő meghatározását. A PRAC azt a következtetést vonta le,

hogy a dexibuprofén terméktájékoztatóját az ibuprofén terméktájékoztatójával azonos módon kell módosítani.

Az ibuprofén és az acetil-szalicilsav közötti kölcsönhatást illetően a PRAC-nak az volt a véleménye, hogy az új, az ibuprofén és az acetil-szalicilsav közötti lehetséges kölcsönhatást vizsgáló farmakodinámiás és epidemiológiai adatok összhangban állnak az ezen kérdés korábbi uniós felülvizsgálatának következtetéseivel, miszerint míg a farmakodinámiás vizsgálatok azt igazolják, hogy az ibuprofén egyidejű adagoláskor gátolja az acetil-szalicilsav trombocitaaggregáció-gátló hatását, ennek a kölcsönhatásnak a klinikai következményei továbbra is bizonytalanok. A PRAC továbbá azt a következtetést is levonta, hogy nem zárható ki annak a lehetősége, hogy az ibuprofén rendszeres, hosszú távú alkalmazása csökkentheti az alacsony dózisú acetil-szalicilsav kardioprotektív hatását.

A PRAC azon a véleményen volt, hogy a 4.5 és 5.1 pontok frissítésére van szükség, összhangban az ibuprofén acetil-szalicilsavval történő együttes alkalmazásakor fellépő farmakodinámiás kölcsönhatás potenciális klinikai hatására vonatkozó jelenlegi adatokkal.

A dexibuprofén és az acetil-szalicilsav közötti potenciális kölcsönhatásra vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. Egy egyetlen farmakodinámiás vizsgálatból származó, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak egyike által, a PRAC kérdéseire válaszul benyújtott eredmények azonban arra utalnak, hogy a dexibuprofén *ex vivo* is csökkenti az acetil-szalicilsav trombocitaaggregáció-gátló hatását. A PRAC azon a véleményen volt, hogy az ibuprofén terméktájékoztatójának frissítéseit a dexibuprofén terméktájékoztatójában is alkalmazni kell, a dexibuprofénre specifikus adatok, például az ekvipotens adag figyelembevételével.

A terméktájékoztató frissítésére vonatkozó ajánlásnak minden, ibuprofént és dexibuprofént tartalmazó gyógyszerre alkalmazhatónak kell lennie, a maximális ajánlott napi adagtól függetlenül.

A fentieket figyelembe véve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ibuprofén- és dexibuprofén-tartalmú gyógyszerek (szisztémás készítmények) előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.

Általános következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta az ibuprofén- és dexibuprofén-tartalmú gyógyszerekre (szisztémás készítmények) vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC megvizsgálta az összes, az ibuprofén- és dexibuprofén-tartalmú gyógyszerek kardiovaszkuláris kockázatával, valamint az ibuprofén/dexibuprofén és az acetil-szalicilsav közötti potenciális kölcsönhatással kapcsolatban rendelkezésre álló adatot, figyelembe véve a korábbi felülvizsgálatokból származó következtetéseket, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak beadványait, valamint a független kutatóktól származó további adatokat is.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy tekintettel az ibuprofén artériás trombotikus kockázatára, a randomizált klinikai vizsgálatokból, a megfigyeléses vizsgálatokból és az egyes epidemiológiai vizsgálatokból (ideértve ezek metaanalíziseit is) jelenleg rendelkezésre álló adatok alátámasztják azt, hogy az ibuprofén magas (legalább napi 2400 mg-os) adagokban az artériás trombotikus események megnövekedett kockázatával társul. Megfigyelték, hogy ez a kockázat hasonló lehet a szelektív COX-2 gátlókéhoz. A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra,

hogy az ibuprofén alacsony (napi 1200 mg-os vagy az alatti) adagokban az artériás trombotikus események megnövekedett kockázatával társulna.

- A PRAC úgy ítélte meg, hogy bár kifejezetten a dexibuprofén kardiovaszkuláris kockázatáról nem állnak rendelkezésre adatok, a dexibuprofén ekvipotens adagokban történő alkalmazásakor az ibuprofén magas adagjának kockázatához hasonló kardiovaszkuláris kockázat várható.
- A PRAC úgy vélte, hogy az ibuprofén/dexibuprofén és az acetil-szalicilsav közötti kölcsönhatást illetően a jelenleg rendelkezésre álló farmakodinámiás vizsgálatok azt igazolják, hogy az ibuprofén/dexibuprofén egyidejű adagoláskor gátolja az acetil-szalicilsav trombocitaaggregáció-gátló hatását. A jelenleg rendelkezésre álló epidemiológiai adatok ugyanakkor nem bizonyítanak klinikailag szignifikáns kölcsönhatást, de nem zárható ki annak a lehetősége, hogy az ibuprofén rendszeres, hosszú távú alkalmazása csökkentheti az alacsony dózisú acetil-szalicilsav kardioprotektív hatását.
- A PRAC úgy vélte, hogy általában véve az ibuprofén- és dexibuprofén-tartalmú készítmények jelenlegi terméktájékoztatója már tartalmaz érdemi információkat a kardiovaszkuláris kockázatokra és az acetil-szalicilsavval való farmakodinámiás kölcsönhatásra vonatkozóan. A PRAC azonban arra a következtetésre jutott, hogy az ibuprofén/dexibuprofén magas adagjainak alkalmazásával járó kockázatokra vonatkozó információk bizonyos, meglévő szív- és érrendszeri betegségekben szenvedő és/vagy az artériás trombotikus események kockázati tényezőivel rendelkező populációknál további tisztázást igényelnek, valamint némi további információra van szükség az acetil-szalicilsavval történő együttes alkalmazáskor létrejövő farmakodinámiás kölcsönhatás potenciális klinikai hatására vonatkozóan.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ibuprofén- és dexibuprofén-tartalmú gyógyszerek (szisztémás készítmények) előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.

Ezért a PRAC javasolta a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását az I. mellékletben felsorolt összes gyógyszer esetében, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeinek módosításait a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

CMDh megállapodás

A CMDh megvizsgálta a PRAC 2015. április 10-i ajánlását a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján, és egyetért a PRAC általános tudományos következtetéseivel, valamint az ibuprofén- és dexibuprofén-tartalmú gyógyszerek (szisztémás készítmények) forgalomba hozatali engedély feltételeinek a III. mellékletben leírtak szerinti módosításával.

A megállapodás végrehajtására vonatkozó ütemtervet a IV. melléklet tartalmazza.