

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Ibuprofenas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU), vartojamas siekiant sumažinti uždegimą, skausmą ir karščiavimą. Tai yra dažnai (paprastai ≤ 1200 mg paros dozėmis) vartojamas ir plačiai be recepto parduodamas vaistas, kuriuo gydomi įvairūs sveikatos sutrikimai, įskaitant skausmą, karščiavimą, reumatinius susirgimus ir nerimtus negalavimus. Ibuprofenas taip pat išrašomas taikant ilgalaikį tokių reumatinių susirgimų kaip osteoartritas gydymą (paprastai didesnėmis nei 1200 mg paros dozėmis).

Ibuprofeno sudėtyje yra vienodi R(-) ibuprofeno ir S(+) ibuprofeno kiekiai. Kadangi uždegimą ir skausmą slopinantį poveikį lemia ne R(-), o S(+) enantiomeras, rinkoje taip pat yra vaistinis preparatas deksibuprofenas, kurio sudėtyje yra tik S(+) ibuprofeno. Patvirtintos deksibuprofeno indikacijos panašios į ibuprofeno.

Pastaruosius kelerius metus nesteroidinių vaistų nuo uždegimo keliamas pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS) buvo atidžiai peržiūrimas. Po ankstesnės 2006 m. atliktos peržiūros prieita prie išvados, kad visi nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo susiję su didesniu arterinės trombozės reiškinių pavojumi, nors selektyviųjų ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorių (dar vadinamų koksibais) keliama rizika laikyta didesne. Tuo metu turėti klinikinių tyrimų duomenys leido manyti, kad didelėmis dozėmis (po 2400 mg per parą) vartojamas ibuprofenas gali būti susijęs su didesniu arterinės trombozės reiškinių (pvz., miokardo infarkto ar insulto) pavojumi. Apskritai, atsižvelgiant į epidemiologinių tyrimų duomenis, nedidelėmis dozėmis (≤ 1200 mg per parą) vartojamas ibuprofenas nesusijęs su didesniu arterinės trombozės reiškinių, visų pirma miokardo infarkto (MI), pavojumi¹.

Kito 2012 m. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) atlikto vertinimo metu buvo apsvaistyti visi turimi lig tol publikuoti epidemiologinių tyrimų duomenys, taip pat klinikinių ir stebėjimo tyrimų metaanalizių duomenys ir pagal Septintąją bendrąją programą Europos Komisijos finansuoto mokslinių tyrimų projekto „Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo saugumas“ rezultatai. Remiantis turimais duomenimis peržiūros metu prieita prie išvados (ir ji neprieštaravo ankstesnėms išvadoms), kad didelėmis dozėmis vartojamas ibuprofenas gali būti susijęs su didesniu arterinės trombozės reiškinių pavojumi ir kad nedidelėmis dozėmis vartojamas ibuprofenas nėra nuosekliai susijęs su didesniu arterinės trombozės reiškinių pavojumi².

Po 2012 m. peržiūros koksibų ir tradicinių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo klinikinius tyrimus vykdančių subjektų bendradarbiavimo grupė (angl. *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) collaborative group*) paskelbė didelės daugiau kaip 600 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalizės rezultatus. Šie rezultatai leido manyti, kad su didelėmis dozėmis (2400 mg) vartojamu ibuprofenu siejamas pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai gali būti panašus į keliamą COX-2 inhibitorių³.

Atsižvelgdama į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į plačiai paplitusį ibuprofeno vartojimą, Jungtinė Karalystė laikėsi nuomonės, jog Sąjungai svarbu, kad, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, dėl sisteminio poveikio preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno ir deksibuprofeno, būtų kreiptasi į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą (PRAC) ir paprašyta, kad šis komitetas pateiktų savo rekomendaciją, ar dėl naujų duomenų apie trombozės reiškinių pavojų, kurį suaugusiems kelia didelėmis dozėmis (po 2400 mg ir daugiau per parą) vartojami preparatai, ir dėl naujų duomenų apie sąveiką su nedidelėmis dozėmis vartojama acetilsalicilo rūgštimi nereikėtų atnaujinti sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams skirtų rekomendacijų, įskaitant šiuo metu patvirtintuose

1 Informaciją apie 2006 m. atliktą peržiūrą galima rasti adresu http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

2 Informaciją apie 2012 m. atliktą peržiūrą galima rasti adresu http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf.

3 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo poveikis kraujagyslėms ir viršutinei virškinamojo trakto daliai: pavienių atsitiktinių imčių tyrimų dalyvių duomenų metaanalizės. Koksibų ir tradicinių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo klinikinius tyrimus vykdančių subjektų (CNT) bendradarbiavimas. *The Lancet* – 2013 m. gegužės 30 d.

ibuprofeno informaciniuose dokumentuose pateikiamus įspėjimus ir kontraindikacijas, ir ar nereikėtų imtis kitų reguliavimo priemonių.

Į kreipimosi procedūrą įtraukti visi vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra raceminio ibuprofeno ir deksibuprofeno (S(+)) ibuprofeno). Nors duomenų, susijusių su deksibuprofeno keliamu arterinės trombozės pavojumi arba su galima deksibuprofeno ir nedidelėmis dozėmis vartojamos acetilsalicilo rūgšties sąveika, yra labai nedaug, pagrįsta daryti prielaidą, kad deksibuprofeno keliamą riziką yra panaši į raceminio ibuprofeno keliamą riziką ir todėl šį vaistą taip pat reikia įtraukti į šią kreipimosi procedūrą.

Į kreipimosi procedūrą įtraukti tik sisteminio poveikio preparatai (pvz., geriamieji preparatai, tiesiosios žarnos preparatai), bet neįtraukti preparatai, skirti tik vaikams, arba išviršiniai vietinio poveikio preparatai, kurių sisteminė absorbcija yra nedidelė (pvz., kremai, geliai, purškalai, makšties ir akių preparatai).

Remiantis CNT bendradarbiavimo tinklo atliktos metaanalizės rezultatais, kurie iš dalies paskatino atlikti šią peržiūrą, vartojant dideles ibuprofeno dozes (2400 mg per parą), reikšmingai padaugėjo svarbių vainikinių kraujagyslių reiškinių (SVKR) (mirties dėl MI arba koronarinės širdies ligos (KŠL), bet ne svarbių kraujagyslių reiškinių (SKR) (nemirtino MI, koronarinės mirties, mirties dėl MI arba KŠL, nemirtino insulto, mirties dėl insulto, bet kokio insulto ir mirties dėl kitų kraujagyslių veiklos sutrikimo) atvejų. Koreguotas SVKR ir SKR atvejų tankio koeficientas (angl. *rate ratio*) ibuprofeno ir placebo grupėse buvo atitinkamai 2,22 (1,10–4,48) ir 1,44 (0,89–2,33). Lyginant koksibus ir ibuprofeną, tiek pagal SVKR, tiek pagal SKR atvejų tankio koeficientai buvo palankesni koksibams (t. y., ibuprofeno grupėje ši rizika buvo šiek tiek didesnė, nei koksibų grupėje), bet jie nebuvo statistiškai reikšmingi.

Pirminio CNT bendradarbiavimo tinklo atliktų metaanalizių svarstymo PRAC metu buvo iškelta keletas svarbių klausimų, susijusių su statistine metodika: laikytasi nuomonės, kad ji apribojo rezultatų, ypač susijusių su tradiciniais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, įskaitant ibuprofeną, vertinimą. Dėl šios priežasties CNT bendradarbiavimo grupės buvo paprašyta pateikti papildomus paaiškinimus dėl netiesioginių palyginimų naudojimo vertinant tradicinius nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, tyrimų, kurių metu nenustatyta nė vieno reiškinio, duomenų tvarkymo ir trumpesnės nei vidutinės ibuprofeno tyrimų tolesnio stebėjimo laikotarpių trukmės, kuri gali lemti ibuprofeno tyrimo rezultatų poslinkį į viršų.

CNT bendradarbiavimo grupės atsakymai į PRAC klausimus patvirtino, jog mažai tikėtina, kad tyrimai, kurių metu nebuvo nustatyta nė vieno reiškinio, ir galima nelygi atsitiktinė atranka turėjo reikšmingos įtakos tinklo atliktos ibuprofeno metaanalizės rezultatams. Šie atsakymai taip pat patvirtino, kad yra labai nedaug atsitiktinių imčių tyrimų, kurių metu ibuprofenas būtų lyginamas su placebo, duomenų ir kad tinklo atliktos metaanalizės rezultatai visų pirma pagrįsti tyrimais, kuriuos atliekant ibuprofenas buvo tiesiogiai lyginamas su koksibais. PRAC nuomone, dėl to sunku įvertinti poslinkių, kuriuos galėjo lemti tyrimo populiacijos ir tyrimo trukmės skirtumai, dydį.

CNT bendradarbiavimo grupės atsakymai taip pat patvirtino, kad tyrimai, kurių metu ibuprofenas buvo lyginamas su placebo, buvo trumpesnės trukmės, nei tyrimai, kurių metu ibuprofenas buvo lyginamas su koksibais, ir todėl gali būti, kad įtraukus tyrimus, kurių metu ibuprofenas buvo lyginamas su placebo, į tinklo atliktą metaanalizę, vaisto poveikis smarkiai padidėjo. Duomenų, gautų atliekant tyrimus, kurių metu ibuprofenas buvo lyginamas su placebo, pernelyg mažai, kad būtų galima padaryti išvadas dėl rizikos.

Atsižvelgdamas į neišspręstus neaiškumus, susijusius su galimų poslinkių dydžiu tinklo atliktoje metaanalizėje, ir informacijos, susijusios su ibuprofeno ir placebo tiesioginiu palyginimu, nepakankamumą, PRAC laikėsi nuomonės, kad visos išvados apie ibuprofeno keliamą pavojų ŠKS,

daromos remiantis šia metaanalize, turi būti grindžiamos tyrimų, kurių metu ibuprofenas buvo lyginamas su koksibais, rezultatais, o ne netiesioginiais palyginimais iš tinklo atliktos metaanalizės.

Apskritai PRAC laikėsi nuomonės, jog tyrimų, kurių metu ibuprofenas buvo lyginamas su koksibais, duomenys rodo, kad didelėmis dozėmis vartojamo ibuprofeno keliamas pavojus ŠKS gali būti panašus į koksibų keliamą riziką.

PRAC rekomendacija buvo pagrįstas keliais kitais duomenų šaltiniais, įskaitant turimus ankstesnių peržiūrų, klinikinių tyrimų, publikuotų mokslinių darbų duomenis ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno arba deksibuprofeno, rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis.

PRAC laikėsi nuomonės, jog klinikinių tyrimų duomenys leidžia manyti, kad didelės ibuprofeno paros dozės (2400 mg per parą) susijusios su didesniu širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių (MI, insulto) pavojumi, kuris gali būti panašus į nustatytą koksibų arba diklofenako keliamą pavojų. Atnaujintų epidemiologinių tyrimų duomenų peržiūra patvirtina ankstesnių ES peržiūrų metu nustatytus faktus ir neleidžia daryti prielaidos, kad nedidelėmis dozėmis (≤ 1200 mg per parą) vartojamas ibuprofenas susijęs su didesniu širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojumi.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad duomenų apie 1200–2400 mg paros dozėmis vartojamo ibuprofeno keliamą arterinės trombozės pavojų nėra arba jų yra nedaug, todėl negalima tiksliai nustatyti, kaip ši rizika keičiasi šiame dozių intervale. Vis dėlto PRAC laikėsi nuomonės, jog tikėtina, kad ibuprofeną vartojant po 1200–2400 mg per parą, didėjant dozei, vaisto keliamas pavojus taip pat didėja.

Gydymo ibuprofenu trukmės poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai kylančiam pavojui išsamiai neištirtas, todėl, koks jis, neaišku.

Sergant širdies ir kraujagyslių sistemos liga, pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai gali būti didesnis, todėl šioje populiacijoje didelių ibuprofeno dozių reikia vengti. Taip pat didelių paros dozių negalima rekomenduoti esant širdies ir kraujagyslių sistemos ligos rizikos veiksniams.

PRAC laikėsi nuomonės, kad apskritai šiuo metu patvirtintuose preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno, informaciniuose dokumentuose jau yra reikšmingos informacijos, susijusios su pavojumi širdies ir kraujagyslių sistemai. Tačiau informacija apie didelių ibuprofeno dozių vartojimą tam tikrose populiacijose, kuriose jau anksčiau diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga ir (arba) nustatyta arterinės trombozės reiškinių rizikos veiksnių, turėtų būti išsamiau paaiškinta, todėl reikėtų atnaujinti 4.4 ir 4.8 skyrius.

Nors konkrečių duomenų apie deksibuprofeno keliamą pavojų širdies ir kraujagyslių sistemai nėra, manoma, kad deksibuprofeną vartojant tokio pat stiprumo dozėmis, kiltų į didelėmis dozėmis vartojamo ibuprofeno keliamą pavojų panašus pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai. Remiantis rinkodaros leidimo turėtojų pateiktais duomenimis, daugeliu atvejų deksibuprofeno didelė doze laikoma 50 proc. didelės ibuprofeno dozės. PRAC priėjo prie išvados, kad deksibuprofeno preparato informaciniai dokumentai turi būti iš dalies pakeisti taip pat, kaip ibuprofeno preparato informaciniai dokumentai.

Dėl ibuprofeno ir acetilsalicilo rūgšties sąveikos, PRAC laikėsi nuomonės, kad nauji farmakodinamikos ir epidemiologinių tyrimų, kurių metu buvo tiriama galima ibuprofeno ir acetilsalicilo rūgšties sąveika, duomenys atitinka ankstesnių ES mastu atliktų šio klausimo peržiūrų išvadas, kad, nors farmakodinamikos tyrimai rodo, jog ibuprofenas slopina tuo pat metu vartojamos acetilsalicilo rūgšties slopinamąjį poveikį trombocitams, klinikinė tokios sąveikos reikšmė tebėra neaiški. Be to, PRAC priėjo prie išvados, jog galimybės, kad ibuprofeną vartojant nuolat ir ilgą laiką, gali sumažėti apsauginis mažomis dozėmis vartojamos acetilsalicilo rūgšties poveikis širdžiai, negalima atmesti.

PRAC laikėsi nuomonės, jog reikia atnaujinti 4.5 ir 5.1 skyrius, kad juose būtų atsižvelgta į šiuo metu turimus duomenis apie galimą farmakodinaminės sąveikos, kai ibuprofenas vartojamas kartu su acetilsalicilo rūgštimi, klinikinį poveikį.

Duomenų apie galimą deksibuprofeno ir acetilsalicilo rūgšties sąveiką yra nedaug. Vis dėlto, atsakant į PRAC klausimus, vieno iš rinkodaros leidimo turėtojų pateikto vienintelio farmakodinamikos tyrimo rezultatai leidžia manyti, kad deksibuprofenas taip pat *ex vivo* slopina acetilsalicilo rūgšties slopinamąjį poveikį trombocitams. PRAC laikėsi nuomonės, jog visa informacija, kurią numatoma atnaujinti ibuprofeno preparato informaciniuose dokumentuose, turi būti atnaujinta ir deksibuprofeno preparato informaciniuose dokumentuose, atsižvelgiant į su deksibuprofenu susijusius konkrečius duomenis, pvz., vienodo stiprumo dozę.

Rekomendacija atnaujinti preparato informacinius dokumentus turi būti taikoma visiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra ibuprofeno ir deksibuprofeno, nepaisant rekomenduojamos didžiausios paros dozės.

Atsižvelgęs į visa tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad (sisteminio poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno ir deksibuprofeno, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Bendra išvada ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- PRAC apsvairstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl (sisteminio poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno ir deksibuprofeno;
- PRAC apsvairstė visus turimus duomenis, susijusius su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno ir deksibuprofeno, keliamu pavojumi širdies ir kraujagyslių sistemai ir galima ibuprofeno ir deksibuprofeno sąveika su acetilsalicilo rūgštimi, pripažindamas ankstesnių peržiūrų išvadas, rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus dokumentus ir papildomus nepriklausomų mokslininkų surinktus duomenis;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad, kalbant apie ibuprofeno keliamą arterinės trombozės pavojų, šiuo metu turimi atsitiktinių imčių klinikinį tyrimų, stebėjimo tyrimų ir pavienių epidemiologinių tyrimų, taip pat jų metaanalizių duomenys patvirtina, kad didelėmis dozėmis (po 2400 mg ir daugiau per parą) vartojamas ibuprofenas susijęs su didesniu arterinės trombozės reiškinių pavojumi. Nustatyta, kad ši rizika gali būti panaši į selektyviųjų COX-2 inhibitorių keliamą pavojų. Atsižvelgiant į turimus duomenis, nedidelėmis dozėmis (po 1200 mg ar mažiau per parą) vartojamas ibuprofenas nesusijęs su didesniu arterinės trombozės reiškinių pavojumi;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad nors konkrečių duomenų apie deksibuprofeno keliamą pavojų širdies ir kraujagyslių sistemai nėra, manoma, kad deksibuprofeną vartojant tokio pat stiprumo dozėmis, kiltų į didelėmis dozėmis vartojamo ibuprofeno keliamą pavojų panašus pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad, kalbant apie ibuprofeno ir deksibuprofeno sąveiką su acetilsalicilo rūgštimi, lig šiol atlikti farmakodinamikos tyrimai rodo, jog ibuprofenas ir deksibuprofenas slopina tuo pat metu vartojamos acetilsalicilo rūgšties slopinamąjį poveikį trombocitams. Vis dėlto šiuo metu turimi epidemiologinių tyrimų duomenys nepatvirtina kliniškai reikšmingos

sąveikos, tačiau galimybės, kad ibuprofeną vartojant nuolat ir ilgą laiką, gali sumažėti apsauginis mažomis dozėmis vartojamos acetilsalicilo rūgšties poveikis širdžiai, negalima atmesti;

- PRAC laikėsi nuomonės, kad apskritai šiuo metu patvirtintuose preparatuose, kurių sudėtyje yra ibuprofeno ir deksibuprofeno, informaciniuose dokumentuose jau yra reikšmingos informacijos, susijusios su pavojumi širdies ir kraujagyslių sistemai, ir farmakodinamine sąveika su acetilsalicilo rūgštimi. Tačiau PRAC priėjo prie išvados, kad informacija apie riziką, siejamą su didelių ibuprofeno ir deksibuprofeno dozių vartojimu tam tikrose populiacijose, kuriose jau anksčiau diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga ir (arba) nustatyta arterinės trombozės reiškinių rizikos veiksniai, taip pat tam tikra papildoma informacija apie galimą klinikinį farmakodinaminės sąveikos, kai kartu vartojama acetilsalicilo rūgštis, poveikį turėtų būti išsamiau paaiškinta;

PRAC priėjo prie išvados, kad (sisteminio poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno ir deksibuprofeno, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Todėl PRAC rekomendavo keisti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimo sąlygas; jų atitinkamų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede.

CMD(h) susitarimas

Apsvarsčiusi 2015 m. balandžio 10 d. PRAC rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) pritaria visoms PRAC mokslinėms išvadoms ir sutinka, kad būtų pakeistos (sisteminio poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno arba deksibuprofeno, rinkodaros leidimų sąlygos, kaip išdėstyta III priede.

Susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis išdėstyta IV priede.