

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Ibuprofēns ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NPL), ko lieto iekaisuma, sāpju un drudža mazināšanai. Tās ir bieži lietotas un plaši pieejamas bezrecepšu zāles, parasti lietotas devā ≤ 1200 mg dienā, lai ārstētu vairākas slimības, tostarp sāpes, drudzi, reimatisksas saslimšanas un nelielas slimības. Vēl ibuprofēnu nozīmē reimatisksu saslimšanu, piemēram, osteoartrīta, hroniskai ārstēšanai (parasti devas ir lielākas par 1200 mg dienā).

Ibuprofēns satur R(-) ibuprofēnu un S(+) ibuprofēnu vienādos daudzumos. Tā kā pretiekaisuma un pretsāpju iedarbība piemīt tikai S(+) enantiomēram, bet ne R(-) enantiomēram, pieejamas arī zāles deksibuprofēns, kas satur tikai S(+) ibuprofēnu. Deksibuprofēna reģistrētās indikācijas ir līdzīgas ibuprofēnam.

NPL, tostarp ibuprofēna, kardiovaskulārais (KV) risks pēdējos gados ir rūpīgi pārskatīts. 2006. gadā veiktajā iepriekšējā pārskatīšanā secināja, ka NPL kā zāļu klase ir saistīti ar palielinātu arteriālās trombozes notikumu risku, lai gan selektīvajiem ciklooksigenāzes 2 (COX-2) inhibitoriem (vēl tiek dēvēti par koksibiem) uzskatāms, ka risks ir lielāks. Klīnisko pētījumu dati tajā laikā norādīja, ka ibuprofēna lietošana lielā devā (2400 mg dienā) var būt saistāma ar palielinātu arteriālās trombozes risku (piemēram, miokarda infarkts vai insults). Kopumā epidemioloģiskos pētījumos nebija pierādījumu, ka ibuprofēna lietošana mazā devā (≤ 1200 g dienā) saistās ar palielinātu arteriālās trombozes notikumu, īpaši miokarda infarkta (MI) risku¹.

2012. gadā CHMP veica vēl vienu izvērtēšanu, kurā apsvēra visus līdz tam laikam pieejamos pierādījumus no epidemioloģijas pētījumiem, klīnisko pētījumu metaanalīzēm un novērojuma pētījumiem, kā arī Eiropas Komisijas Septītās pamatprogrammas ietvaros finansētā izpētes projekta "nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu drošums" (SOS) rezultātus. Pamatojoties uz pieejamiem pierādījumiem, pārskatīšanā, kas saskanēja ar iepriekšējiem secinājumiem, secināja, ka augstu ibuprofēna devu lietošana var būt saistīta ar palielinātu arteriālās trombozes notikumu risku un ka zemu ibuprofēna devu lietošana nav konsekventi saistāma ar palielinātu arteriālās trombozes notikumu risku².

Kopš 2012. gada pārskatīšanas koksiba un tradicionālo NPL pārbaudītāju (CNT) sadarbības grupa ir publicējusi lielas metaanalīzes rezultātus no vairāk nekā 600 randomizētiem klīniskiem pētījumiem. Rezultāti norāda, ka kardiovaskulārais risks, kas novērojams, lietojot ibuprofēnu lielā devā (2400 mg), arī COX-2 inhibitoriem var būt līdzīgs³.

Nemot vērā iepriekš minēto, kā arī plaši izplatīto ibuprofēna lietošanu, Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka Savienības interesēs ir nosūtīt PRAC pārskatīšanai ibuprofēnu un deksibuprofēnu saturošu zāļu sistēmisku lietošanu un pieprasīt, lai atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam tā sniedz rekomendācijas vai jauno pierādījumu par trombotisko notikumu risku, lietojot lielas devas, 2400 mg dienā vai vairāk, pieaugušajiem un jauno pierādījumu dēļ par mijiedarbību ar zemas devas acetilsalicilskābi nepieciešams atjaunināt padomus veselības aprūpes profesionāļiem un pacientiem, tostarp ibuprofēna pašreizējā zāļu informācijā, kā arī, vai nepieciešami jebkādi citi regulatorie pasākumi.

1 Informācija par 2006. gadā veikto pārskatīšanu atrodama šeit:

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

2 Informācija par 2012. gadā veikto pārskatīšanu atrodama šeit:

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

Procedūr tika aptvertas zāles, kas satur (racēmisku) ibuprofēnu un deksibuprofēnu (S(+)) ibuprofēnu). Lai gan ir pieejams ļoti maz datu par deksibuprofēna arteriālās trombozes riskiem vai iespējamo mijiedarbību starp deksibuprofēnu un mazas devas acetilsalicilskābi, ir saprātīgi pieņemt, ka deksibuprofēnam ir līdzīgi riski kā (racēmiskajam) ibuprofēnam, tādēļ tas iekļauts šajā pārskatīšanas procedūrā.

Šīs pārskatīšanas procedūras piemērošanas jomā iekļauti tikai sistēmiskie preparāti (piem., iekšķīgi lietojami preparāti, rektāli lietojami preparāti), bet nav iekļautas zāles, kas reģistrētas lietošanai tikai bērniem vai lokāli preparāti ar mazu sistēmisko uzsūkšanos (piem., krēmi, geli, aerosoli, vagināli un oftalmoloģiski lietojami preparāti).

CNT apvienības tīkla metaanalīzes rezultātos, kas daļēji ierosināja šo pārskatīšanu, lielas ibuprofēna devas (2400 g/dienā) nozīmīgi palielināja nozīmīgu koronāro notikumu (*major coronary events – MCE*) (nāvi no MI vai koronārās sirds slimības (KSS)), bet ne nozīmīgu asinsvadu notikumu (*major vascular events – MVE*) (MI, kas nav letāls, koronāra nāve, nāve no MI vai KSS, insults, kas nav letāls, nāve no insulta, jebkurš insults un cita vaskulāra nāve) daudzumu. Pielāgotā biežuma attiecība ibuprofēnam, salīdzinot ar placebo *MCE* un *MVE*, bija attiecīgi 2,22 (1,10–4,48) un 1,44 (0,89 – 2,33). Koksiba un ibuprofēna salīdzinājumos gan *MCE*, gan *MVE* biežums nedaudz bija koksību labā (t. i., nedaudz palielināts risks, ibuprofēna grupu salīdzinot ar koksību grupu), bet tas nebija statistiski nozīmīgi.

Sākotnējā *PRAC CNT* apvienības tīkla metaanalīzes izvērtējumā tika uzdoti vairāki svarīgi jautājumi par statistikas metodoloģiju, kas, kā tika uzskatīts, varētu ietekmēt rezultātu interpretāciju, īpaši tradicionālajiem NPL (tNPL), tostarp ibuprofēnam. Secīgi tika pieprasīti papildu skaidrojumi no *CNT* apvienības par tNPL netiešu salīdzinājumu lietošanu, darbu ar pētījumiem ar nulle notikumiem un ibuprofēna pētījumu atkārtotās izmeklēšanas, kas bija īsākas nekā vidējais rādītājs, kas varētu ietekmēt rezultātus ibuprofēna labā.

CNT apvienības atbildes uz *PRAC* jautājumiem apstiprināja, ka pētījumi ar nulle notikumiem un iespējamā nevienlīdzīgā nejaušināšana, visticamāk, nav nozīmīgi ietekmējusi ibuprofēna tīkla metaanalīzes rezultātus. Atbildes vēl apliecināja, ka ir ļoti maz nejaušinātu pierādījumu, kas tieši salīdzinātu ibuprofēnu ar placebo, un ka tīkla metaanalīzes rezultāti primāri ir iegūti no pētījumiem, kuros koksibs un ibuprofēns tiek salīdzināts tieši. *PRAC* uzskatīja, ka tas apgrūtināja jebkādu noviržu lieluma izvērtēšanu, kas varētu būt radušās pētījuma populācijas un pētījuma ilguma atšķirību dēļ.

CNT apvienības atbildes vēl apliecināja, ka pētījumi, kuros salīdzināja ibuprofēnu ar placebo, bija īsāki par pētījumiem, kuros salīdzināja ibuprofēnu ar koksibiem, tādēļ pastāv iespēja, ka pētījumi, kas salīdzināja ibuprofēnu ar placebo tīkla metaanalīzē, varētu mākslīgi palielināt ārstēšanas efektivitāti. Pētījumu, kuros ibuprofēnu salīdzina ar placebo, nodrošinātie dati ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu jebkādas secinājumus par risku.

Nemot vērā ievērojamās neskaidrības par tīkla metaanalīzes iespējamo noviržu izmēru un nelielo informācijas apjomu, kas pieejams, tieši salīdzinot ibuprofēnu ar placebo, *PRAC* uzskatīja, ka no šīs metaanalīzes iegūtie jebkādi secinājumi par ibuprofēna KV risku ir jāpamato ar tādu pētījumu rezultātiem, kuros ibuprofēns salīdzināts ar koksibiem, nevis ar netiešiem salīdzinājumiem, kas iegūti no tīkla metaanalīzes.

Kopumā *PRAC* uzskatīja, ka koksiba, salīdzinot to ar ibuprofēnu, pētījumos iegūtie dati norāda, ka ibuprofēna lielas devas KV riski varētu būt līdzīgi koksību radītajiem.

PRAC rekomendācijai informāciju sniedza vairāki citi datu avoti, tostarp pieejamie dati no iepriekšējām pārskatīšanām, klīniskie pētījumi, publicētā literatūra, kā arī ibuprofēnu vai deksibuprofēnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtie dati.

PRAC uzskatīja, ka klīnisko pētījumu dati norāda, ka ibuprofēna lielas dienas devas (2400 mg/dienā) ir saistītas ar palielinātu kardiovaskulāro notikumu risku (MI, insults), kas var būt līdzīgs ar koksibiem vai diklofenaku novērotajam. Atjaunināto epidemioloģisko datu pārskatīšana apliecina iepriekšējo ES pārskatīšanu atradnes un nenorāda, ka ibuprofēna mazu devu (≤ 1200 mg/dienā) lietošana ir saistīta ar palielinātu kardiovaskulāro notikumu risku.

PRAC atzīmēja, ka par artēriju trombozes risku, ibuprofēnu lietojot devās no 1200 mg līdz 2400 mg/dienā, datu nav vispār vai ir ierobežoti, tādēļ nav iespējams noteikt, tieši kā devas diapazonā mainās risks. Tomēr PRAC norādīja, ka, devām palielinoties no 1200 mg līdz 2400 mg/dienā, visticamāk, risks palielinās atkarībā no devas.

Ibuprofēna ārstēšanas ilguma iedarbība uz kardiovaskulāro risku nav plaši pētīta un tādēļ nav skaidra.

Pacientiem ar kardiovaskulāro slimību kardiovaskulārais risks var būt lielāks, un šai populācijai jāizvairās lietot lielas ibuprofēna devas. Līdzīgi pacientiem ar kardiovaskulārās slimības riska faktoriem nedrīkst ieteikt lielas dienas devas.

PRAC uzskatīja, ka galvenajos vilcienos pašreizējā ibuprofēnu saturošu zāļu informācija jau satur jēgpilnu informāciju par kardiovaskulārajiem riskiem. Tomēr informācijai par lielu ibuprofēna devu lietošanu noteiktās populācijās ar iepriekš esošu kardiovaskulāru slimību un/vai arteriālas trombozes notikumu riska faktoriem nepieciešama turpmāka klarifikācija un 4.4. un 4.8. apakšpunkti jāatjaunina.

Lai gan nav pieejami specifiski dati par deksibuprofēna kardiovaskulāro risku, deksibuprofēnu lietojot ekvipotentās devās, paredzams, ka kardiovaskulārais risks būs līdzīgs kā lietojot lielas ibuprofēna devas. Reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtie dati plaši atbalstīja lielas deksibuprofēna devas definīciju kā 50 % no lielas ibuprofēna devas. PRAC secināja, ka deksibuprofēna zāļu informācija jāmaina tāpat kā ibuprofēna zāļu informācija.

Jautājumā par mijiedarbību starp ibuprofēnu un acetilsalicilskābi, PRAC uzskatīja, ka jaunie farmakodinamiskie un epidemioloģiskie dati, kas pēta iespējamo ibuprofēna un acetilsalicilskābes mijiedarbību, ir konsekventi ar iepriekšējo šīs problēmas ES apmēra pētījumu — ka lai gan farmakodinamiskajos pētījumos pierādīts, ka, vienlaicīgi ievadot, ibuprofēns inhibē acetilsalicilskābes antitrombotisko iedarbību, šādas savstarpējās mijiedarbības klīniskās sekas vēl joprojām nav zināmas. PRAC vēl secināja, ka nevar izslēgt iespēju, ka regulāra, ilgtermiņa ibuprofēna lietošana var samazināt acetilsalicilskābes mazas devas kardioprotektīvo iedarbību.

PRAC uzskatīja, ka 4.5. un 5.1. apakšpunkts jāatjaunina, lai tie atspoguļotu pašreizējos datus par farmakodinamisko mijiedarbību par iespējamo klīnisko iedarbību, kad ibuprofēns tiek lietots kopā ar acetilsalicilskābi.

Par iespējamo deksibuprofēna un acetilsalicilskābes mijiedarbību pieejamie dati ir ierobežoti. Tomēr viena no reģistrācijas apliecības īpašnieku veiktā viena farmakodinamikas pētījuma, kas tika veikts kā atbilde uz PRAC jautājumiem, rezultāti liecina, ka arī deksibuprofēns mazina acetilsalicilskābes antitrombotisko iedarbību *ex vivo*. PRAC uzskatīja, ka jebkuri ibuprofēna zāļu informācijas atjauninājumi jāpiemēro arī deksibuprofēna zāļu informācijai, ņemot vērā visas specifiskās deksibuprofēna īpašības, piem., ekvipotento devu.

Zāļu informācijas atjauninājuma rekomendācijas ir jāpiemēro visām ibuprofēnu un deksibuprofēnu saturošām zālēm neatkarībā no maksimālās ieteicamās dienas devas.

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, PRAC secināja, ka ibuprofēnu un deksibuprofēnu (sistēmiski preparāti) saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ņemot vērā izmaiņas zāļu informācijā.

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par ibuprofēnu un deksibuprofēnu saturošām zālēm (sistēmiskiem preparātiem);
- *PRAC* ņēma vērā pieejamo datu kopumu, kas attiecas uz ibuprofēnu un deksibuprofēnu saturošu zāļu kardiovaskulāro risku un saistībā ar iespējamo mijiedarbību starp ibuprofēnu/deksibuprofēnu un acetilsalicilskābi, ņemot vērā secinājumus no iepriekšējiem pārskatiem, reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegumus un papildu datus no neatkarīgiem pētniekiem.
- *PRAC* secināja, ka jautājumā par ibuprofēna arteriālās trombozes riskiem, no nejaušinātiem klīniskajiem pētījumiem, novērojuma pētījumiem un atsevišķiem epidemioloģijas pētījumiem, tostarp iekļaujot metaanalīzes, pieejamie dati atbalsta viedokli, ka ibuprofēna lietošana lielās devās (2400 mg dienā vai vairāk) ir saistīta ar palielinātu arteriālās trombozes notikumu risku. Tika novērots, ka risks var būt līdzīgs kā selektīviem COX-2 inhibitoriem. Pieejamie dati nenorādīja, ka mazas ibuprofēna devas (1200 mg dienā vai mazāk) ir saistītas ar palielinātu arteriālās trombozes notikumu risku.
- *PRAC* uzskatīja, ka, lai gan nav pieejami specifiski dati par deksibuprofēna kardiovaskulāro risku, deksibuprofēnu lietojot ekvipotentās devās, paredzams, ka kardiovaskulārais risks būs līdzīgs kā lietojot lielas ibuprofēna devas.
- *PRAC* secināja, ka jautājumā par mijiedarbību starp ibuprofēnu/deksibuprofēnu un acetilsalicilskābi šobrīd pieejamie farmakodinamikas pētījumi pierāda, ka ibuprofēns/deksibuprofēns inhibē acetilsalicilskābes antitrombotisko iedarbību, ja tos lieto vienlaicīgi. Lai gan pašlaik pieejamie epidemioloģiskie dati nepierāda klīniski nozīmīgu mijiedarbību, nevar izslēgt iespēju, ka regulāra, ilgtermiņa ibuprofēna lietošana var samazināt acetilsalicilskābes mazas devas kardioprotektīvo iedarbību.
- *PRAC* uzskatīja, ka galvenajos vilcienos pašreizējā ibuprofēnu un deksibuprofēnu saturošu zāļu informācija jau satur jēgpilnu informāciju par kardiovaskulārajiem riskiem un mijiedarbību ar acetilsalicilskābi. Tomēr *PRAC* secināja, ka informāciju par riskiem, kas saistīti ar lielu ibuprofēna/deksibuprofēna devu lietošanu noteiktās populācijās ar iepriekšēju kardiovaskulāru slimību un/vai arteriālas trombozes notikumu riska faktoriem, nepieciešams papildus pārbaudīt, kā arī pievienot informāciju par farmakodinamiskās mijiedarbības iespējamo klīnisko iedarbību, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi.

PRAC secināja, ka ibuprofēnu un deksibuprofēnu (sistēmiski preparāti) saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ņemot vērā izmaiņas zāļu informācijā.

Tādēļ *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām I pielikumā minētajām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

CMDh atzinums

CMDh, ņemot vērā 2015. gada 10. aprīļa *PRAC* rekomendāciju saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107k. panta 1. un 2. punktiem piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un III pielikumā izklāstītajām ibuprofēnu un deksibuprofēnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību izmaiņām.

Šī nolīguma īstenošanas laika grafiks ir sniegts IV pielikumā.