

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suk

Ibuprofen huwa mediċina antiinfjammatorja mhux steroidi (NSAID) użata għat-tnaqqis tal-infjammazzjoni, l-uġiġħ u d-deni. Dan jintuża b'mod komuni u huwa disponibbli b'mod estensiv mingħajr bżonn ta' riċetta tat-tabib, ġeneralment f'dożi ta' $\leq 1200\text{mg}$ kuljum, għall-kura ta' firxa ta' kundizzjonijiet fosthom uġiġħ, deni, kundizzjonijiet rewmatici u mard minuri. Ibuprofen jingħata wkoll għall-ġestjoni kronika ta' kundizzjonijiet rewmatici bħall-osteoartrite (ġeneralment dożi oġġla minn 1200mg kuljum).

Ibuprofen fih kwantitajiet indaqs ta' R(-)-ibuprofen u S(+)-ibuprofen. Billi huwa l-enantjomer S(+) li jagħti l-attività antiinfjammatorja u analġetika u mhux l-enantjomer R(-), dexibuprofen li fih biss S(+)-ibuprofen huwa disponibbli wkoll bħala prodott mediċinali. L-indikazzjonijiet approvati għal dexibuprofen huma simili għal dawk għal ibuprofen.

Ir-riskju kardjovaskulari (CV) tal-NSAIDs, inkluż ibuprofen, inżamm taħt evalwazzjoni mill-qrib matul dawn l-aħħar snin. Evalwazzjoni preċedenti li saret fl-2006 ikkonkludiet li l-NSAIDs bħala kategorija kienu assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali, għalkemm ir-riskju kien meqjus li huwa oġġla għall-inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (COX-2) (magħrufin ukoll bħala coxibs). Id-dejta mill-provi kliniċi f'dak iż-żmien issuggeriet li ibuprofen f'doża għolja (2400 mg kuljum) jista' jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali (pereżempju infart mijokardijaku jew puplesija). B'mod ġenerali, l-istudji epidemjoloġiċi ma ssuggerewx li ibuprofen f'dożi baxxi ($\leq 1200\text{ mg}$ kuljum) huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali, b'mod partikolari infart mijokardijaku (MI)¹.

Evalwazzjoni oħra, imwettqa mis-CHMP fl-2012, ikkunsidrat l-evidenza ppubblikata disponibbli kollha sa dakinhar minn studji epidemjoloġiċi u anki meta-analiżijiet ta' provi kliniċi u studji osservazzjonali kif ukoll ir-riżultati tal-proġett ta' riċerka dwar is-sigurtà tal-mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (SOS), iffinanzjat mill-Kummissjoni Ewropea taħt is-Seba' Programm Kwadru. Abbażi tal-evidenza disponibbli, l-evalwazzjoni kkonkludiet, l-istess bħal konkluzjonijiet preċedenti, li ibuprofen f'doża għolja jista' jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali, u li ibuprofen f'dożi baxxi mhuwiex assoċjat b'mod konsistenti ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali².

Mill-evalwazzjoni tal-2012 'l hawn, il-grupp kollaborattiv tal-Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) ippubblika r-riżultati minn meta-analiżi kbira ta' aktar minn 600 prova klinika aleatorja. Ir-riżultati kienu jissuggerixxu li r-riskju kardjovaskulari b'doża għolja ta' ibuprofen (2400mg) jista' jkun simili wkoll għall-inibituri ta' COX-2³.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, u minħabba l-użu komuni ta' ibuprofen, ir-Renju Unit hass li huwa fl-interess tal-Unjoni li jirreferi l-prodotti għall-użu sistemiku li fihom ibuprofen u dexibuprofen lill-PRAC u jitlob li dan jagħti r-rakkomandazzjoni tiegħu skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2011/83/KE dwar jekk l-evidenza l-ġdida dwar ir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi meta jintużaw f'dożi għoljin, dożi ta' 2400mg jew aktar kuljum, f'persuni adulti u evidenza ġdida dwar l-interazzjoni ma' doża baxxa tal-aċidu aċetilsaliciliku, jeżtiġix xi aġġornament fil-parir lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u l-

1 Informazzjoni dwar l-evalwazzjoni mwettqa fl-2006 tista' tinstab fis-sit elettroniku http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf

2 Informazzjoni dwar l-evalwazzjoni mwettqa fl-2012 tista' tinstab fis-sit elettroniku 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 ta' Mejju 2013

pazjenti, inkluzi twissijiet jew kontraindikazzjonijiet kif espressi fl-informazzjoni preżenti dwar il-prodott għal ibuprofen, jew jekk tkunx meħtieġa xi miżura regulatorja oħra.

L-ambitu tal-proċedura kien jinkludi prodotti mediċinali li fihom ibuprofen (raċemiku) u dexibuprofen (S(+)-ibuprofen). Għalkemm ma tantx hija disponibbli dejta rigward ir-riskji trombotiċi arterjali ta' dexibuprofen jew rigward interazzjoni possibbli bejn dexibuprofen u doża baxxa tal-aċidu aċetilsaliċiliku, huwa leċitu li wieħed jassumi li dexibuprofen għandu riskji simili għal ta' ibuprofen (raċemiku), li hija r-raġuni għall-inkluzjoni tiegħu fl-ambitu ta' din il-proċedura ta' riferiment.

L-ambitu tal-proċedura ta' riferiment kien jinkludi biss formulazzjonijiet sistemiċi (eż. formulazzjonijiet orali, preparazzjonijiet għar-rektum) iżda ma kienx jinkludi prodotti awtorizzati għall-użu biss fit-tfal jew preparazzjonijiet topiċi maħsuba għal effetti lokali b'assorbiment sistemiku baxx (eż. kremi, gellijiet, sprejs, preparazzjonijiet vaġinali u għall-għajnejn).

Fir-riżultati tal-meta-analiżi tan-netwerk ta' kollaborazzjoni tas-CNT li parzjalment wasslet għal din l-evalwazzjoni, doži għoljin ta' ibuprofen (2400mg/jum) žiedu b'mod sinifikanti l-avvenimenti koronarji maġġuri (MCE) (mewt minn MI jew minn mard tal-qalb koronarju (CHD)) iżda mhux l-avvenimenti vaskulari maġġuri (MVE) (MI mhux fatali, mewt koronarja, mewt minn MI jew minn CHD, puplesija mhux fatali, mewt minn puplesija, kwalunkwe puplesija, u mewt vaskulari oħra). Il-proporzjon aġġustat tar-rata għal ibuprofen vs placebo għall-MCE u l-MVE kien ta' 2.22 (1.10-4.48) u 1.44 (0.89-2.33), rispettivament. Fit-tqabbil ta' coxib vs ibuprofen, il-proporzjonijiet tar-rata kienu favur il-coxibs kemm għall-MCE kif ukoll għall-MVE (jiġifieri žieda žgħira fir-riskju b'ibuprofen meta mqabbel mal-grupp tal-coxibs) iżda dawn ma kinux statistikament sinifikanti.

Fil-konsiderazzjoni inizjali tal-meta-analiżijiet tan-netwerk ta' kollaborazzjoni tas-CNT min-naħa tal-PRAC, tqajmu numru ta' mistoqsijiet importanti rigward il-metodoloġija statistika li kienu kkunsidrati li jillimitaw l-interpretazzjoni tar-riżultati, b'mod partikolari għall-NSAIDs tradizzjonali (tNSAIDs), inkluz ibuprofen. Għalhekk, kienu mitluba aktar kjarifiki mill-Kollaborazzjoni tas-CNT dwar l-użu tat-tqabbil indirett għat-tNSAIDs, l-immaniġġjar ta' provi mingħajr avvenimenti u segwitu iqsar mill-medja għall-provi b'ibuprofen li jistgħu jxaqilbu r-riżultati 'l fuq għal ibuprofen.

It-tweġibiet tal-Kollaborazzjoni tas-CNT għall-mistoqsijiet tal-PRAC ikkonfermaw li l-provi mingħajr avvenimenti u r-randomizzazzjoni possibbli mhux uguali mhumieq probabbli li introduċew xi xaqliba sinifikanti fir-riżultati tal-meta-analiżi tan-netwerk għal ibuprofen. It-tweġibiet ikkonfermaw ukoll li ftit hemm evidenza aleatorja li tqabbel direttament ibuprofen ma' placebo u li r-riżultati tal-meta-analiżi tan-netwerk huma derivati prinċipalment minn studji li qabblu direttament il-coxibs ma' ibuprofen. Il-PRAC ħass li dan jagħmilha diffiċli biex jiġi ġġudikat id-daqs ta' kwalunkwe xaqliba (bias) li setgħet iddaħħlet bi kwalunkwe differenza fil-popolazzjoni tal-istudju u d-dewmien tal-istudju.

It-tweġibiet tal-Kollaborazzjoni tas-CNT ikkonfermaw ukoll li l-provi li qabblu ibuprofen ma' placebo kienu iqsar mill-provi li qabblu ibuprofen mal-coxibs u għalhekk hemm il-possibbiltà li l-inkluzjoni tal-provi li qabblu ibuprofen ma' placebo fil-meta-analiżi tan-netwerk setgħet kabbret aktar milli suppost l-effett tal-kura. Id-dejta pprovduta mill-provi ta' ibuprofen vs placebo hija limitata wisq sabiex tinstilet xi konklużjoni dwar ir-riskju.

Minħabba l-inċertezzi pendenti rigward id-daqs tax-xaqlibiet potenzjali fil-meta-analiżi tan-netwerk u n-nuqqas ta' informazzjoni disponibbli li tqabbel direttament ibuprofen ma' placebo, il-PRAC kien tal-fehma li kwalunkwe konklużjoni dwar id-daqs tar-riskju kardjovaskulari ta' ibuprofen, misluta minn din il-meta-analiżi, għandha tkun ibbażata fuq ir-riżultati ta' studji li qabblu ibuprofen mal-coxibs u mhux it-tqabbil indirett derivat mill-meta-analiżi tan-netwerk.

B'mod ġenerali, il-PRAC kien tal-opinjoni li d-dejta mill-provi ta' coxib vs ibuprofen tindika li r-riskji kardjovaskulari ta' doża għolja ta' ibuprofen jistgħu jkunu simili għal dawk tal-coxibs.

Diversi sorsi oħra ta' dejta infurmaw ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC, inklużi d-dejta disponibbli minn evalwazzjonijiet preċedenti, studji kliniċi, il-letteratura ppubblikata kif ukoll dejta ppreżentata mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ta' prodotti mediċinali li fihom ibuprofen jew dexibuprofen.

Il-PRAC kien tal-opinjoni li d-dejta mill-provi kliniċi tissuġġerixxi li dożi għoljin kuljum ta' ibuprofen (2400mg/jum) huma assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari (MI, puplesija), li jistgħu jkunu simili għal dak osservat bil-coxibs jew diclofenac. L-evalwazzjoni tad-dejta epidemjoloġika aġġornata tikkonferma s-sejbiet ta' evalwazzjonijiet preċedenti tal-UE u ma tissuġġerix li ibuprofen f'dożi baxxi (≤ 1200 mg/jum) huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari.

Il-PRAC innota li ma hemm l-ebda dejta jew hemm biss dejta limitata dwar ir-riskju trombotiku arterjali ta' ibuprofen f'dożi ta' bejn 1200mg u 2400mg/jum u għalhekk ma jistax jiġi determinat b'mod eżatt kif jinbidel ir-riskju tul din il-medda ta' dożaġġ. Madankollu l-PRAC hass li huwa probabbli li jkun hemm żieda fir-riskju dipendenti fuq id-doża, b'dożi li jiżdiedu bejn 1200mg u 2400mg/jum.

L-effett tat-tul tal-kura b'ibuprofen, fuq ir-riskju kardjovaskulari, ma ġiex studjat b'mod estensiv u għalhekk mhuwiex ċert.

Ir-riskju kardjovaskulari jista' jkun ogħla f'pazjenti b'mard kardjovaskulari, u għandhom jiġu evitati dożi għoljin ta' ibuprofen f'din il-popolazzjoni. Bl-istess mod, m'għandhomx jiġu rakkomandati dożi għoljin ta' kuljum lil pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-mard kardjovaskulari.

Il-PRAC qies li, f'termini ġenerali, l-informazzjoni kurrenti dwar il-prodott għall-prodotti li fihom ibuprofen diġà fiha informazzjoni sinifikanti rigward ir-riskji kardjovaskulari. Madankollu, l-informazzjoni dwar l-użu ta' dożi għoljin ta' ibuprofen f'ċerti popolazzjonijiet li diġà jkollhom mard kardjovaskulari u/jew fatturi ta' riskju għal avvenimenti trombotiċi arterjali jimmeritaha aktar kjarifika u għalhekk is-sezzjoni 4.4 u 4.8 għandhom jiġu aġġornati

Għalkemm ma hija disponibbli l-ebda dejta speċifika dwar ir-riskju kardjovaskulari ta' dexibuprofen, huwa mistenni riskju kardjovaskulari simili għal dak ta' doża għolja ta' ibuprofen meta dexibuprofen jintuża f'dożi ekwivalenti. Id-dejta ppreżentata mill-MAHs kienet tappoġġja b'mod ġenerali d-definizzjoni ta' doża għolja ta' dexibuprofen bħala 50% tad-doża għolja ta' ibuprofen. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott għal dexibuprofen għandha tiġi emendata bl-istess mod bħall-informazzjoni dwar il-prodott għal ibuprofen.

Rigward l-interazzjoni bejn ibuprofen u l-aċidu aċetilsaliċiliku, il-PRAC kien tal-opinjoni li d-dejta farmakodinamika u epidemjoloġika ġdida li tinvestiga interazzjoni possibbli bejn ibuprofen u l-aċidu aċetilsaliċiliku hija konsistenti mal-konklużjonijiet tal-evalwazzjoni preċedenti ta' din il-kwistjoni madwar l-UE kollha – li filwaqt li l-istudji farmakodinamiċi juru li ibuprofen jinibixxi l-effett tal-aċidu aċetilsaliċiliku kontra l-plejtlits meta jingħata fl-istess hin miegħu, l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni għadhom mhumieks ċerti. Il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-possibbiltà li l-użu fit-tul, regolari ta' ibuprofen jista' jnaqqas l-effett kardjoprotettiv ta' doża baxxa tal-aċidu aċetilsaliċiliku, ma tistax tiġi eskluża.

Il-PRAC kien tal-opinjoni li s-sezzjonijiet 4.5 u 5.1 għandhom jiġu aġġornati sabiex jirriflettu d-dejta kurrenti dwar l-effett kliniku potenzjali tal-interazzjoni farmakodinamika meta ibuprofen jittiehed mal-aċidu aċetilsaliċiliku.

Ftit teżisti dejta disponibbli dwar interazzjoni potenzjali bejn dexibuprofen u l-aċidu aċetilsaliċiliku. Madankollu, ir-riżultati ta' studju farmakodinamiku uniku ppreżentat minn wieħed mill-MAHs bi twegiba għall-mistoqsijiet tal-PRAC jissuġġerixxu li dexibuprofen inaqqas ukoll l-effett tal-aċidu aċetilsaliċiliku kontra l-plejtlits *ex vivo*. Il-PRAC kien tal-opinjoni li kwalunkwe aġġornament fl-informazzjoni dwar il-

prodott għal ibuprofen għandha tiġi applikata wkoll għall-informazzjoni dwar il-prodott għal dexibuprofen, b'kont meħud ta' kwalunkwe dettall speċifiku għal dexibuprofen, eż. doża ekwivalenti.

Ir-rakkomandazzjoni għal aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott għandha tkun applikabbli għall-prodotti mediċinali kollha li fihom ibuprofen u dexibuprofen, irrispettivament mid-doża massima ta' kuljum rakkomandata.

Wara li nnota dan kollu ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom ibuprofen u dexibuprofen (formulazzjonijiet sistemici) jibqa' favorevoli soġġett għall-bidliet maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Konklużjonijiet ġenerali u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta ta' farmakoviġilanza, għall-prodotti mediċinali li fihom ibuprofen u dexibuprofen (formulazzjonijiet sistemici).
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli fir-rigward tar-riskju kardjovaskulari tal-prodotti mediċinali li fihom ibuprofen u dexibuprofen u fir-rigward tal-interazzjoni potenzjali bejn ibuprofen/dexibuprofen u l-aċidu aċetilsaliċiliku, filwaqt li rrikonoxxa l-konklużjonijiet minn evalwazzjonijiet preċedenti, is-sottomissjonijiet mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u dejta addizzjonali minn riċerkaturi indipendenti.
- Il-PRAC qies li fir-rigward tar-riskji trombotiċi arterjali ta' ibuprofen, id-dejta disponibbli sal-lum minn provi kliniċi aleatorji, studji osservazzjonali u studji epidemjoloġiċi individwali, inkluża l-meta-analiżi tagħhom, tikkonferma li ibuprofen f'doži għoljin (2400mg jew aktar kuljum) huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali. Kien osservat li dan ir-riskju jista' jkun simili għal dak tal-inibituri selettivi ta' COX-2. Id-dejta disponibbli ma tissuggerix li ibuprofen f'doži baxxi (1200mg jew anqas fil-ġurnata) huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali.
- Il-PRAC qies li għalkemm ma hija disponibbli l-ebda dejta speċifika dwar ir-riskju kardjovaskulari ta' dexibuprofen, huwa mistenni riskju kardjovaskulari simili għal dak ta' doża għolja ta' ibuprofen meta dexibuprofen jintuża f'doži ekwivalenti.
- Il-PRAC qies li fir-rigward tal-interazzjoni bejn ibuprofen/dexibuprofen u l-aċidu aċetilsaliċiliku, l-istudji farmakodinamiċi disponibbli sal-lum juru li ibuprofen/dexibuprofen jinibixxu l-effett tal-aċidu aċetilsaliċiliku kontra l-plejtlits meta dan jingħata fl-istess ħin magħhom. Id-dejta epidemjoloġika disponibbli sal-lum, madankollu, ma turix interazzjoni klinikament sinifikanti iżda l-possibbiltà li l-użu fit-tul, regolari ta' ibuprofen jista' jnaqqas l-effett kardjoprotettiv ta' doża baxxa tal-aċidu aċetilsaliċiliku, ma tistax tiġi eskluża.
- Il-PRAC qies li f'termini ġenerali, l-informazzjoni kurrenti dwar il-prodotti li fihom ibuprofen u dexibuprofen diġà fiha informazzjoni sinifikanti rigward ir-riskji kardjovaskulari u l-interazzjoni farmakodinamika mal-aċidu aċetilsaliċiliku. Madankollu, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar ir-riskji assoċjati mal-użu ta' doži għoljin ta' ibuprofen/dexibuprofen f'ċerti popolazzjonijiet li diġà jkollhom mard kardjovaskulari u/jew fatturi ta' riskju għal avvenimenti trombotiċi arterjali, jimmeritaha aktar kjarifika, kif ukoll xi informazzjoni addizzjonali dwar l-effett kliniku potenzjali tal-interazzjoni farmakodinamika meta jittiehdu mal-aċidu aċetilsaliċiliku.

Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom ibuprofen u dexibuprofen (formulazzjonijiet sistemici) jibqa' favorevoli soġġett għall-bidliet maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Il-PRAC għalhekk irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I, u li għalihom l-emendi tas-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Ftehim mas-CMDh

Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata 10 ta' April 2015 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi ġenerali mill-PRAC u mal-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li fihom ibuprofen jew dexibuprofen (formulazzjonijiet sistemici) kif stabbilit fl-Anness III.

L-iskeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim hija stabbilita fl-Anness IV.