

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

O ibuprofeno é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) usado para a redução da inflamação, dor e febre. A sua utilização é generalizada e está amplamente disponível sem receita médica, tipicamente em doses ≤ 1200 mg/dia, para tratar uma variedade de patologias, incluindo dor, febre, doenças reumáticas e doenças menores. O ibuprofeno também é prescrito para o tratamento crónico de doenças reumáticas, tais como a osteoartrite (tipicamente doses superiores a 1200 mg por dia).

O ibuprofeno contém quantidades iguais de R(-)-ibuprofeno e S(+)-ibuprofeno. Como é o S(+)-enantiómero que confere a atividade anti-inflamatória e analgésica, e não o R(-)-enantiómero, o dexibuprofeno, que contém apenas S(+)-ibuprofeno, também está disponível como medicamento. As indicações aprovadas para o dexibuprofeno são semelhantes às do ibuprofeno.

O risco cardiovascular (CV) dos AINE, incluindo o ibuprofeno, tem sido mantido sob supervisão estreita ao longo dos últimos anos. Uma análise anterior realizada em 2006 concluiu que os AINE, como classe, estavam associados a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos arteriais, embora o risco tenha sido considerado mais elevado para os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (também conhecidos como coxibs). Nessa altura, dados de ensaios clínicos sugeriram que o ibuprofeno numa dose alta (2400 mg por dia) pode estar associado a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC). Em geral, os estudos epidemiológicos não sugeriram que o ibuprofeno em doses baixas (≤ 1200 mg por dia) está associado a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos arteriais, sobretudo enfarte do miocárdio (EM)¹.

Uma outra avaliação, realizada pelo CHMP em 2012, considerou todas as evidências publicadas disponíveis até à data provenientes de estudos epidemiológicos e também de meta-análises de ensaios clínicos e estudos observacionais, bem como os resultados do projeto de investigação «segurança dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides» (SOS) financiado pela Comissão Europeia no âmbito do Sétimo Programa-Quadro. Com base na evidência disponível, a análise concluiu, em conformidade com as conclusões anteriores, que o ibuprofeno numa dose alta pode estar associado a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos arteriais, e que o ibuprofeno em doses baixas não está consistentemente associado a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos arteriais².

Desde a análise de 2012, o grupo de colaboração CNT («Coxib and traditional NSAID Trialists») publicou os resultados de uma grande meta-análise de mais de 600 ensaios clínicos aleatorizados. Os resultados sugeriram que o risco cardiovascular com doses altas de ibuprofeno (2400 mg) pode também ser semelhante ao dos inibidores da COX-2.³

Em face do exposto, e dado o amplo uso do ibuprofeno, o Reino Unido considerou que é do interesse da União remeter os medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno para uso sistémico para o PRAC e solicitar uma recomendação, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre se as novas evidências sobre o risco de acontecimentos trombóticos com utilizações em doses altas, doses iguais ou superiores a 2400 mg por dia, em adultos, e as novas evidências sobre a interação com o

1 As informações sobre a revisão realizada em 2006 podem ser consultadas em

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

2 As informações sobre a revisão realizada em 2012 podem ser consultadas em

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

ácido acetilsalicílico em dose baixa requerem eventuais atualizações para o aconselhamento aos profissionais de saúde e doentes, incluindo advertências ou contraindicações, conforme expresso na informação atual do medicamento ibuprofeno, ou se será necessária qualquer outra medida reguladora.

O âmbito do procedimento incluiu medicamentos contendo ibuprofeno (racémico) e dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno). Embora existam muitos poucos dados disponíveis sobre os riscos de trombose arterial do dexibuprofeno ou a respeito de uma possível interação entre o dexibuprofeno e o ácido acetilsalicílico em doses baixas, é razoável supor que o dexibuprofeno partilha riscos semelhantes com o ibuprofeno (racémico). Daí a sua inclusão no âmbito deste procedimento de consulta.

O âmbito do procedimento de consulta incluiu apenas formulações sistémicas (por exemplo, formulações orais, preparações retais), mas não incluiu medicamentos autorizados para uso exclusivo em crianças ou preparações tópicas destinadas para efeitos a nível local com baixa absorção sistémica (por exemplo, cremes, géis, soluções para pulverização e preparações vaginais e oftálmicas).

Nos resultados da meta-análise em rede do grupo de colaboração CNT que desencadeou em parte esta análise, doses altas de ibuprofeno (2400 mg/dia) aumentaram significativamente os acontecimentos coronários major (ACM) (morte por EM ou doença cardíaca coronária (DCC)) mas não os acontecimentos vasculares major (AVM) (EM não fatal, morte coronária, morte por EM ou DCC, AVC não fatal, morte por AVC, qualquer AVC e outra morte vascular). O risco relativo ajustado para o ibuprofeno *versus* placebo para ACM e AVM correspondeu a 2,22 (1,10-4,48) e a 1,44 (0,89-2,33), respetivamente. Nas comparações de coxibs *versus* ibuprofeno, os riscos relativos favoreceram os coxibs, tanto para os ACM como para os AVM (ou seja, um risco ligeiramente aumentado com o ibuprofeno *versus* grupo de coxibs), mas estes não foram estatisticamente significativos.

Na consideração inicial do PRAC das meta-análises em rede do grupo de colaboração CNT, surgiram diversas questões importantes relativas à metodologia estatística que foram consideradas como limitadoras da interpretação dos resultados, em especial para os AINE tradicionais (AINET), incluindo o ibuprofeno. Consequentemente, foram solicitados novos esclarecimentos ao grupo de colaboração CNT relativamente ao uso de comparações indiretas para os AINET, processamento de ensaios com acontecimentos zero e seguimento inferior à média para os ensaios do ibuprofeno que podem enviesar os resultados para cima, no caso do ibuprofeno.

As respostas do grupo de colaboração CNT às perguntas do PRAC confirmaram que os ensaios com acontecimentos zero e a possível aleatorização desigual não são suscetíveis de terem introduzido qualquer enviesamento significativo para os resultados da meta-análise em rede para o ibuprofeno. As respostas também confirmaram que existe muito pouca evidência aleatorizada de comparação direta do ibuprofeno com o placebo, e que os resultados da meta-análise em rede provêm principalmente de estudos que compararam diretamente os coxibs com o ibuprofeno. O PRAC considerou que isso torna difícil avaliar a dimensão de eventuais enviesamentos que possam ter sido introduzidos por quaisquer diferenças na população do estudo e na duração do estudo.

As respostas do grupo de colaboração CNT também confirmaram que os ensaios que compararam o ibuprofeno com o placebo foram de menor duração do que os ensaios que compararam o ibuprofeno com os coxibs e, assim, existe a possibilidade de que a inclusão dos ensaios que compararam o ibuprofeno com o placebo na meta-análise em rede poderá insuflar o efeito do tratamento. Os dados fornecidos pelos ensaios do ibuprofeno *versus* placebo são muito limitados para tirar conclusões sobre o risco.

Dadas as incertezas que subsistem em matéria da dimensão de potenciais enviesamentos na meta-análise em rede e a escassez de informações disponíveis que comparam diretamente o ibuprofeno com

o placebo, o PRAC considerou que quaisquer conclusões sobre a magnitude do risco CV do ibuprofeno obtidas nesta meta-análise devem basear-se nos resultados de estudos que compararam o ibuprofeno com os coxibs, e não nas comparações indiretas derivadas da meta-análise em rede.

No geral, o PRAC considerou que os dados dos ensaios coxib *versus* ibuprofeno indicam que os riscos CV com doses altas de ibuprofeno podem ser semelhante aos dos coxibs.

Várias outras fontes de dados contribuíram para a recomendação do PRAC, incluindo dados disponíveis de análises anteriores, estudos clínicos, literatura publicada e dados apresentados por titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos contendo ibuprofeno ou dexibuprofeno.

O PRAC considerou que os dados dos ensaios clínicos sugerem que doses diárias altas de ibuprofeno (2400 mg/dia) estão associadas a um risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares (EM, AVC), que pode ser semelhante ao observado com coxibs ou diclofenac. A análise dos dados epidemiológicos atualizados confirma os achados de análises anteriores da UE e não sugere que o ibuprofeno em doses baixas (≤ 1200 mg/dia) esteja associado a um aumento do risco de acontecimentos cardiovasculares.

O PRAC constatou que não existem dados, ou que estes são limitados, sobre o risco trombótico arterial do ibuprofeno em doses entre 1200 mg e 2400 mg/dia e, por isso, não é possível determinar com exatidão de que forma o risco muda ao longo deste intervalo de dosagem. No entanto, o PRAC considerou que é provável que ocorra um aumento dependente da dose do risco com doses crescentes entre 1200 mg e 2400 mg/dia.

O efeito da duração do tratamento do ibuprofeno no risco cardiovascular não foi exaustivamente estudado e, por conseguinte, é incerto.

O risco cardiovascular pode ser superior em doentes com doença cardiovascular, e devem ser evitadas doses de ibuprofeno altas nesta população. Da mesma forma, não devem ser recomendadas doses diárias altas a doentes com fatores de risco para doença cardiovascular.

O PRAC considerou que, em termos gerais, a informação atual dos medicamentos contendo ibuprofeno já contém informações significativas sobre os riscos cardiovasculares. No entanto, as informações sobre a utilização de doses altas de ibuprofeno em determinadas populações com doença cardiovascular e/ou fatores de risco pré-existentes para acontecimentos trombóticos arteriais merecem um maior esclarecimento e, como tal, devem ser implementadas atualizações na secção 4.4 e 4.8.

Embora não existam disponíveis dados específicos sobre o risco cardiovascular do dexibuprofeno, prevê-se um risco cardiovascular semelhante ao da dose alta de ibuprofeno quando o dexibuprofeno é utilizado em doses equipotentes. Os dados apresentados pelos titulares das AIM suportaram amplamente a definição de dexibuprofeno de dose alta como 50% da dose alta de ibuprofeno. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dexibuprofeno deve ser alterada da mesma forma que a informação do medicamento ibuprofeno.

Em relação à interação entre o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico, o PRAC considerou que novos dados farmacodinâmicos e epidemiológicos que investigaram uma possível interação entre o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico são consistentes com as conclusões da análise anterior desta questão à escala da UE - ou seja, apesar de estudos farmacodinâmicos mostrarem que o ibuprofeno inibe o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico quando é administrado em simultâneo, as implicações clínicas deste tipo de interação continuam a ser incertas. O PRAC concluiu igualmente não ser possível excluir a possibilidade de a utilização regular e a longo prazo do ibuprofeno poder reduzir o efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico de dose baixa.

O PRAC considerou que devem ser implementadas atualizações na secção 4.5 e 5.1 que reflitam os dados atuais sobre o potencial efeito clínico da interação farmacodinâmica quando o ibuprofeno é tomado com o ácido acetilsalicílico.

São limitados os dados disponíveis sobre uma potencial interação entre o dexibuprofeno e o ácido acetilsalicílico. No entanto, os resultados de um único estudo farmacodinâmico apresentados por um dos titulares da AIM em resposta às perguntas do PRAC sugerem que o dexibuprofeno também reduz o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico *ex vivo*. O PRAC considerou que qualquer atualização da informação do medicamento para o ibuprofeno deve também ser aplicada à informação do medicamento para o dexibuprofeno, levando em consideração quaisquer detalhes específicos do dexibuprofeno, por exemplo, uma dose equipotente.

A recomendação relativa à atualização da informação do medicamento deve aplicar-se a todos os medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno, independentemente da dose diária máxima recomendada.

Tendo em conta todas as informações acima referidas, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno (formulações sistémicas) continua a ser favorável, sujeita às alterações acordadas à informação do medicamento.

Conclusão geral e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativo aos medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno (formulações sistémicas).
- O PRAC teve em conta a totalidade dos dados disponíveis relativamente ao risco cardiovascular dos medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno e relativamente à potencial interação entre o ibuprofeno/dexibuprofeno e o ácido acetilsalicílico, reconhecendo as conclusões de análises anteriores, os argumentos apresentados pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado e os dados adicionais de investigadores independentes.
- O PRAC considerou que, no que se refere aos riscos trombóticos arteriais do ibuprofeno, os dados disponíveis até à data derivados de ensaios clínicos aleatorizados, estudos observacionais e estudos epidemiológicos individuais, incluindo meta-análises dos mesmos, suportam que o ibuprofeno em doses altas (2400 mg ou mais por dia) está associado a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos arteriais. Observou-se que este risco pode ser semelhante ao dos inibidores seletivos da COX-2. Os dados disponíveis não sugerem que o ibuprofeno em doses baixas (iguais ou inferiores a 1200 mg por dia) esteja associado a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos arteriais.
- O PRAC considerou que, embora não existam disponíveis dados específicos sobre o risco cardiovascular do dexibuprofeno, prevê-se um risco cardiovascular semelhante ao da dose alta de ibuprofeno quando o dexibuprofeno é utilizado em doses equipotentes.
- O PRAC concluiu que, no que diz respeito à interação entre ibuprofeno/dexibuprofeno e ácido acetilsalicílico, os estudos farmacodinâmicos disponíveis até à data demonstram que o ibuprofeno/dexibuprofeno inibe o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico quando é administrado em simultâneo. No entanto, os dados epidemiológicos disponíveis até à data não

demonstram uma interação clinicamente significativa, mas não pode ser excluída a possibilidade de a utilização regular e a longo prazo de ibuprofeno poder reduzir o efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico em doses baixas.

- O PRAC considerou que, em termos gerais, a informação atual dos medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno já contém informações significativas sobre os riscos cardiovasculares e a interação farmacodinâmica com o ácido acetilsalicílico. No entanto, o PRAC concluiu que as informações sobre os riscos associados ao uso de doses altas de ibuprofeno/dexibuprofeno em determinadas populações com doença cardiovascular e/ou fatores de risco pré-existentes para acontecimentos trombóticos arteriais merecem um maior esclarecimento, bem como algumas informações adicionais sobre o potencial efeito clínico da interação farmacodinâmica quando tomado com o ácido acetilsalicílico.

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno (formulações sistémicas) continua a ser favorável, sujeita às alterações acordadas à informação do medicamento.

Por conseguinte, o PRAC recomendou a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para todos os medicamentos identificados no Anexo I e para os quais as alterações das secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

Acordo do CMDh

O CMDh, tendo considerado a recomendação do PRAC datada de 10 de abril de 2015, nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, concorda com as conclusões científicas globais do PRAC e com a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos contendo ibuprofeno ou dexibuprofeno (formulações sistémicas), conforme estabelecido no Anexo III.

O calendário de implementação do acordo é apresentado no Anexo IV.