

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață

Ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) utilizat pentru reducerea inflamației, durerii și febrei. Acesta se utilizează frecvent și este disponibil pe scară largă fără prescripție, de obicei la doze $\leq 1\ 200$ mg pe zi, pentru tratarea unei game de afecțiuni care includ durere, febră, afecțiuni reumatice sau dureri ușoare. De asemenea, ibuprofenul este prescris pentru tratamentul pe termen lung al afecțiunilor reumatice, cum ar fi osteoartrita (de obicei, la doze mai mari de 1 200 mg pe zi).

Ibuprofenul conține cantități egale de R(-)-ibuprofen și S(+)-ibuprofen. Întrucât caracterul antiinflamator și activitatea analgezică sunt conferite de enantiomerul S(+) și nu de enantiomerul R(-), este disponibil ca medicament și dexibuprofenul, care conține numai S(+)-ibuprofen. Indicațiile aprobate pentru dexibuprofen sunt similare celor aprobate pentru ibuprofen.

În ultimii ani, a fost evaluat cu atenție riscul cardiovascular (CV) al AINS, inclusiv al ibuprofenului. O evaluare realizată anterior, în 2006, a concluzionat că medicamentele din clasa AINS au fost asociate cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale, cu toate că riscul a fost considerat ca fiind mai mare pentru inhibitorii selectivi ai ciclooxygenazei-2 (COX-2) (cunoscuți și sub numele de coxibi). Datele obținute din studiul clinic la acel moment au sugerat că o doză mare de ibuprofen (2 400 mg pe zi) poate fi asociată cu o creștere a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu au sugerat că dozele mici de ibuprofen ($\leq 1\ 200$ mg pe zi) sunt asociate cu o creștere a riscului de evenimente trombotice arteriale, în special infarct miocardic (IM)¹.

O altă evaluare, realizată de CHMP în 2012, a analizat toate dovezile publicate până la acel moment obținute din studii epidemiologice și metaanalize ale studiilor clinice și observaționale, precum și rezultatele proiectului de cercetare „siguranța medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene” (SOS) finanțat de Comisia Europeană prin intermediul celui de-al șaptelea program-cadru. Pe baza dovezilor disponibile, evaluarea a concluzionat, în concordanță cu concluziile anterioare, că ibuprofenul la doze mari poate fi asociat cu o creștere a riscului de evenimente trombotice arteriale și că ibuprofenul la doze mici nu este asociat în mod constant cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale².

De la evaluarea din 2012, grupul *Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration (CNT)* a publicat rezultatele obținute dintr-o metaanaliză amplă, care a cuprins mai mult de 600 de studii clinice randomizate. Rezultatele au sugerat că riscul cardiovascular asociat cu doza mare de ibuprofen (2 400 mg) poate fi similar, de asemenea, cu cel pentru inhibitorii COX-2³.

Având în vedere cele de mai sus și dată fiind utilizarea pe scară largă a ibuprofenului, Regatul Unit a considerat că este în interesul Uniunii să sesizeze PRAC cu privire la produsele care conțin ibuprofen și dexibuprofen pentru uz sistemic și să-i solicite acestuia emiterea unei recomandări, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, prin care să indice dacă noile dovezi privind riscul de evenimente trombotice când este utilizat la doze mari, doze de 2 400 mg pe zi sau mai mari, la adulți, și noile dovezi privind interacțiunea cu acidul acetilsalicilic în doze mici impun actualizări ale

1 Informațiile privind evaluarea realizată în 2006 sunt disponibile la adresa

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

2 Informațiile privind evaluarea realizată în 2012 sunt disponibile la adresa

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 mai 2013

recomandărilor pentru personalul medical și pentru pacienți, inclusiv ale avertismentelor și contraindicațiilor prezente în informațiile actuale referitoare la produs pentru ibuprofen, sau dacă ar fi necesară orice altă măsură de reglementare.

Obiectul procedurii a inclus medicamentele care conțin ibuprofen (racemic) și cele care conțin dexibuprofen [S(+)-ibuprofen]. Deși sunt disponibile foarte puține date privind riscul trombotic arterial al dexibuprofenului sau cu privire la o posibilă interacțiune între dexibuprofen și acidul acetilsalicilic la doze mici, este rezonabil să se presupună că dexibuprofenul prezintă riscuri asemănătoare cu ale ibuprofenului (racemic), de unde și includerea sa în această procedură de sesizare.

Obiectul procedurii de sesizare a inclus numai formele farmaceutice sistemice (de exemplu, formulările orale, preparatele rectale), însă nu a inclus produsele autorizate numai pentru utilizarea la copii sau preparatele topice, cu absorbție sistemică redusă, destinate tratării efectelor locale (de exemplu, creme, geluri, spray-uri, preparate vaginale și oftalmice).

În rezultatele metaanalizei efectuate în rețeaua CNT Collaboration, care a fost unul dintre motivele ce au declanșat această evaluare, dozele mari de ibuprofen (2 400 mg/zi) au crescut semnificativ numărul de evenimente coronariene majore (ECM) (deces din cauza infarctului miocardic sau bolii coronariene), însă nu și numărul de evenimente vasculare majore (EVM) (infarct miocardic non-letal, deces din cauze coronariene, deces din cauza infarctului miocardic sau bolii coronariene, accident vascular cerebral non-letal, deces din cauza accidentului vascular cerebral, orice tip de accident vascular cerebral și alte decese din cauze vasculare). Riscul relativ ajustat pentru ibuprofen față de placebo pentru ECM și EVM a fost de 2,22 (1,10-4,48) și, respectiv, 1,44 (0,89-2,33). În comparațiile coxib față de ibuprofen, riscul relativ a favorizat coxibii atât pentru ECM, cât și pentru EVM (adică un risc ușor crescut în asociere cu ibuprofen față de grupul coxibilor), însă acestea nu au fost semnificative din punct de vedere statistic.

În analiza inițială a metaanalizelor din rețeaua de colaborare CNT efectuată de PRAC, s-au ridicat o serie de întrebări importante privind metodologia statistică, întrebări despre care s-a considerat că limitează interpretarea rezultatelor, în special pentru AINS tradiționale, inclusiv pentru ibuprofen. În consecință, au fost solicitate clarificări suplimentare din partea CNT Collaboration cu privire la utilizarea comparațiilor indirecte pentru AINS tradiționale, tratarea studiilor fără evenimente și perioada de urmărire mai scurtă decât media pentru studiile cu ibuprofen care ar putea influența rezultatele pentru ibuprofen în sens crescător.

Răspunsurile CNT Collaboration la întrebările PRAC au confirmat faptul că este puțin probabil ca studiile fără evenimente și posibila randomizare inegală să fi introdus vreo eroare sistematică semnificativă în rezultatele metaanalizei efectuate în rețea pentru ibuprofen. De asemenea, răspunsurile au confirmat că există foarte puține dovezi aleatorii din comparația directă a ibuprofenului cu placebo și că rezultatele metaanalizei efectuate în rețea derivă în principal din studii care au comparat direct coxibii cu ibuprofenul. PRAC a considerat că acest lucru face dificil de determinat dimensiunea oricăror erori sistematice care ar fi putut fi introduse de orice diferențe în populația studiului și în durata acestuia.

De asemenea, răspunsurile CNT Collaboration au confirmat că studiile care au comparat ibuprofenul cu placebo au avut o durată mai scurtă decât cele care au comparat ibuprofenul cu coxibii, existând astfel posibilitatea ca prin introducerea studiilor care au comparat ibuprofenul cu placebo în metaanaliza efectuată la nivelul rețelei să se fi putut mări efectul tratamentului. Datele furnizate de studiile care au comparat ibuprofenul cu placebo sunt prea limitate pentru a formula vreo concluzie cu privire la riscuri.

Date fiind incertitudinile importante cu privire la dimensiunea potențialelor erori sistematice din metaanaliza efectuată în rețea și insuficiența informațiilor disponibile din compararea directă a ibuprofenului cu placebo, PRAC a considerat că formularea oricărei concluzii privind amploarea riscului cardiovascular al ibuprofenului din această metaanaliză trebuie să se bazeze pe rezultatele studiilor

care au comparat ibuprofenul cu coxibii și nu pe comparațiile indirecte rezultate din metaanaliza efectuată în rețea.

În general, PRAC a considerat că datele din studiile care au comparat coxibii cu ibuprofenul indică faptul că riscurile cardiovasculare pot fi similare cu cele ale coxibilor.

La baza recomandării PRAC au stat mai multe alte surse de date, inclusiv date disponibile din evaluările anterioare, studiile clinice, literatura de specialitate publicată, precum și date prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață pentru produsele care conțin ibuprofen sau dexibuprofen.

PRAC a considerat că datele din studiile clinice sugerează că dozele mari de ibuprofen (2 400 mg/zi) sunt asociate cu o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral), care ar putea fi similar cu cel observat în asociere cu coxibii sau cu diclofenacul. Evaluarea datelor epidemiologice actualizate confirmă constatările evaluărilor anterioare realizate în UE și nu sugerează că ibuprofenul la doze mici ($\leq 1\,200$ mg/zi) este asociat cu o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare.

PRAC a remarcat că, în ceea ce privește riscul trombotic arterial pentru ibuprofen la doze cuprinse între 1 200 mg și 2 400 mg/zi, nu există date sau că acestea sunt limitate și astfel nu se poate stabili cu exactitate cum se modifică riscul în acest interval de doze. Cu toate acestea, PRAC a considerat că este probabil să existe o creștere dependentă de doză a riscului în asociere cu creșterea dozelor între 1 200 mg și 2 400 mg/zi.

Efectul duratei tratamentului cu ibuprofen asupra riscului cardiovascular nu a fost studiat în detaliu și, prin urmare, este incert.

Riscul cardiovascular poate fi mai mare la pacienții cu boală cardiovasculară și la această populație trebuie evitate dozele mari de ibuprofen. În mod asemănător, dozele zilnice mari nu trebuie recomandate pacienților cu factori de risc pentru boala cardiovasculară.

PRAC a considerat că, în linii mari, informațiile curente referitoare la produs pentru produsele care conțin ibuprofen conțin deja informații relevante privind riscurile cardiovasculare. Cu toate acestea, informațiile privind utilizarea dozelor mari de ibuprofen la anumite populații cu boală cardiovasculară preexistentă și/sau factori de risc pentru evenimente trombotice arteriale necesită clarificări suplimentare și, prin urmare, punctele 4.4 și 4.8 trebuie actualizate.

Deși nu sunt disponibile date specifice privind riscul cardiovascular al dexibuprofenului, atunci când dexibuprofenul este utilizat la doze echipotente se preconizează un risc cardiovascular similar celui aferent dozei mari de ibuprofen. Datele prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață au susținut în mare măsură definiția conform căreia doza mare de dexibuprofen reprezintă 50% din doza mare de ibuprofen. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs pentru dexibuprofen trebuie modificate la fel ca informațiile referitoare la produs pentru ibuprofen.

În ceea ce privește interacțiunea dintre ibuprofen și acidul acetilsalicilic, PRAC a considerat că noile date farmacodinamice și epidemiologice care au investigat o posibilă interacțiune între ibuprofen și acidul acetilsalicilic sunt în concordanță cu concluziile evaluării anterioare la nivelul întregii UE privind acest aspect – conform căruia, deși studiile farmacodinamice indică faptul că ibuprofenul inhibă efectul antiplachetar al acidului acetilsalicilic atunci când este administrat simultan, implicațiile clinice ale acestei interacțiuni sunt în continuare incerte. De asemenea, PRAC a mai concluzionat că nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung, a ibuprofenului să poată reduce efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic.

PRAC a considerat că punctele 4.5 și 5.1 trebuie actualizate pentru a reflecta datele actuale privind efectul clinic potențial al interacțiunii farmacodinamice atunci când ibuprofenul este luat în asociere cu acid acetilsalicilic.

Sunt disponibile date limitate privind o potențială interacțiune între dexibuprofen și acidul acetilsalicilic. Totuși, rezultatele unui singur studiu farmacodinamic prezentat de unul dintre titularii autorizațiilor de introducere pe piață ca răspuns la întrebările PRAC sugerează faptul că și dexibuprofenul reduce efectul antiplachetar al acidului acetilsalicilic *ex vivo*. PRAC a considerat că orice actualizare a informațiilor referitoare la produs pentru ibuprofen trebuie aplicată și informațiilor referitoare la produs pentru dexibuprofen, ținând cont de orice detalii specifice dexibuprofenului, de exemplu, doza echivalentă.

Recomandarea privind actualizarea informațiilor referitoare la produs trebuie să fie aplicată tuturor medicamentelor care conțin ibuprofen și dexibuprofen, indiferent de doza zilnică maximă recomandată.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin ibuprofen și dexibuprofen (forme farmaceutice sistemice) rămâne favorabil sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs.

Concluzie generală și motivele modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele legate de farmacovigilență, pentru produsele care conțin ibuprofen și dexibuprofen (forme farmaceutice sistemice).
- PRAC a analizat toate datele disponibile în legătură cu riscul cardiovascular al medicamentelor care conțin ibuprofen și dexibuprofen și în legătură cu potențiala interacțiune dintre ibuprofen/dexibuprofen și acidul acetilsalicilic, confirmând concluziile evaluărilor anterioare, observațiile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață și datele suplimentare provenite de la cercetători independenți.
- PRAC a considerat că, în ceea ce privește riscurile trombotice arteriale asociate cu ibuprofenul, datele disponibile în prezent din studiile clinice randomizate, din studiile observaționale și din studiile epidemiologice individuale, inclusiv din metaanaliza acestora, susțin faptul că ibuprofenul la doze mari (2 400 mg pe zi sau mai mult) este asociat cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale. S-a observat că acest risc poate fi similar celui asociat inhibitorilor selectivi de COX-2. Datele disponibile nu sugerează că ibuprofenul la doze mici (egale sau mai mici de 1 200 mg pe zi) este asociat cu o creștere a riscului de evenimente trombotice arteriale.
- PRAC a considerat că, deși nu sunt disponibile date specifice privind riscul cardiovascular al dexibuprofenului, atunci când dexibuprofenul este utilizat la doze echivalente se preconizează un risc cardiovascular similar celui aferent dozei mari de ibuprofen.
- În ceea ce privește interacțiunea dintre ibuprofen/dexibuprofen și acidul acetilsalicilic, PRAC a considerat că studiile farmacodinamice disponibile în prezent indică faptul că ibuprofenul/dexibuprofenul inhibă efectul antiplachetar al acidului acetilsalicilic atunci când este administrat simultan. Cu toate acestea, datele disponibile în prezent nu demonstrează o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic, însă nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung, a ibuprofenului să poată reduce efectul cardioprotector al dozei mici de acid acetilsalicilic.
- PRAC a considerat că, în linii mari, informațiile curente referitoare la produs pentru produsele care conțin ibuprofen și dexibuprofen conțin deja informații relevante privind riscurile cardiovasculare și interacțiunea farmacodinamică cu acidul acetilsalicilic. Cu toate acestea, PRAC a concluzionat că informațiile privind riscurile asociate cu utilizarea dozelor mari de

ibuprofen/dexibuprofen la anumite populații cu boală cardiovasculară preexistentă și/sau factori de risc pentru evenimente trombotice arteriale necesită clarificări suplimentare, precum și unele informații suplimentare privind potențialul efect clinic al interacțiunii farmacodinamice atunci când sunt utilizate în asociere cu acidul acetilsalicilic.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin ibuprofen și dexibuprofen (forme farmaceutice sistemice) rămâne favorabil sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs.

Prin urmare, PRAC a recomandat modificarea termenilor autorizației de introducere pe piață pentru toate medicamentele menționate în anexa I și pentru care modificările punctelor relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospect sunt prezentate în anexa III a recomandării PRAC.

Acordul CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 10 aprilie 2015 în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh este de acord cu concluziile științifice generale ale PRAC și cu modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin ibuprofen sau dexibuprofen (forme farmaceutice sistemice) astfel cum sunt stabilite în anexa III.

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului este prezentat în anexa IV.