

Tillämpningsområdet för förfarandet var läkemedel innehållande (racemiskt) ibuprofen och dexibuprofen (S(+)-ibuprofen). Trots att det finns mycket lite data om riskerna för arteriell trombos av dexibuprofen eller avseende en möjlig interaktion mellan dexibuprofen och acetylsalicylsyra i låg dos, är det rimligt att anta att dexibuprofen har liknande risker som (racemiskt) ibuprofen, och därför ingår det i tillämpningsområdet för detta skiljedomsförfarande.

I tillämpningsområdet för skiljedomsförfarandet ingick bara systemiska beredningar (t.ex. orala beredningar, rektala preparat) men inte produkter som godkänts för att användas endast till barn eller utvärtes beredningar avsedda för lokal verkan med lågt systemiskt upptag (t.ex. krämer, geler, sprayer, vaginala och oftalmiska beredningar).

I resultaten av CNT-samarbetets nätverksmetaanalys som delvis utlöste denna granskning framgick att höga doser ibuprofen (2400 mg/dag) medförde en signifikant ökning av stora koronara händelser (död till följd av hjärtinfarkt eller kranskärslssjukdom) men inte stora vaskulära händelser (icke-fatal hjärtinfarkt, hjärtdöd, död till följd av hjärtinfarkt eller kranskärslssjukdom, icke-fatal stroke, död till följd av stroke, alla typer av stroke, och övrig vaskulär död). Den justerade ratkvoten för ibuprofen jämfört med placebo för stora koronara händelser och stora vaskulära händelser var 2,22 (1,10-4,48) respektive 1,44 (0,89-2,33). I jämförelserna mellan koxib och ibuprofen gynnade ratkvoterna koxiberna, både för stora koronara händelser och stora vaskulära händelser (dvs. något förhöjd risk med ibuprofen jämfört med koxibgruppen) men dessa var inte statistiskt signifikanta.

I det ursprungliga PRAC-övervägandet av CNT-samarbetsnätverkets metaanalyser togs flera viktiga frågor upp kring statistisk metodik som ansågs begränsa tolkningen av resultaten, särskilt för de traditionella NSAID-medlen (tNSAID-medlen), däribland ibuprofen. Ytterligare förtydliganden begärdes därför från CNT-samarbetet kring användningen av indirekta jämförelser för tNSAID-medel, hanteringen av prövningar med noll händelser och ibuprofen-prövningar med kortare uppföljning än genomsnittet som kan snedvridera (bias) resultaten uppåt för ibuprofen.

CNT-samarbetets svar på PRAC:s frågor bekräftade att det inte är troligt att prövningar med noll händelser och eventuell ojämlig randomisering har infört någon signifikant bias i resultaten av nätverkets metaanalys för ibuprofen. Svaren bekräftade även att mycket få randomiserade belägg bygger på direkta jämförelser mellan ibuprofen och placebo och att resultaten av nätverkets metaanalys främst har hämtats från studier där koxiber jämförts direkt med ibuprofen. PRAC fann att detta gör det svårt att bedöma storleken på någon av snedvridningarna som kan ha införts genom eventuella skillnader i studiepopulation och studielängd.

CNT-samarbetets svar bekräftade även att prövningarna där ibuprofen jämfördes med placebo var kortare än prövningarna där ibuprofen jämfördes med koxiber, och därför finns möjligheten att inkluderandet av prövningarna där ibuprofen jämfördes med placebo i nätverkets metaanalys kan förstora behandlingseffekten. De tillhandahållna uppgifterna från prövningarna av ibuprofen jämfört med placebo är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras om risken.

Med tanke på den kvarstående osäkerheten kring storleken på potentiella snedvridningar i nätverkets metaanalys och bristen på tillgänglig information om direkta jämförelser mellan ibuprofen och placebo, ansåg PRAC att alla slutsatser om storleken på den kardiovaskulära risken av ibuprofen som dras från denna metaanalys bör bygga på resultaten av studier där ibuprofen jämförts med koxiber och inte på de indirekta jämförelser som hämtats från nätverkets metaanalys.

Totalt sett ansåg PRAC att uppgifterna från prövningarna med koxiber i jämförelse med ibuprofen visar att de kardiovaskulära riskerna av ibuprofen i hög dos kan likna dem för koxiber.

Flera andra datakällor låg bakom PRAC:s rekommendation, däribland tillgängliga data från tidigare granskningar, kliniska studier, publicerad litteratur liksom data som lämnats in av innehavare av godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller ibuprofen eller dexibuprofen.

PRAC ansåg att kliniska provningsdata tyder på att höga dagliga doser av ibuprofen (2400 mg/dag) är förknippade med en förhöjd risk för kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt, stroke), som kan likna dem som ses med koxiber eller diklofenak. Granskningen av de uppdaterade epidemiologiska uppgifterna bekräftar fynden från tidigare EU-granskningar och tyder inte på att ibuprofen vid låga doser (≤ 1200 mg/dag) är förknippat med en förhöjd risk för kardiovaskulära händelser.

PRAC noterade att det finns inga eller begränsade data om den arteriella trombotiska risken av ibuprofen vid doser mellan 1200 mg och 2400 mg/dag, varför det inte går att exakt bestämma hur risken förändras över detta doseringsintervall. PRAC ansåg dock att det är troligt att det finns en dosberoende ökning av risken vid ökande doser mellan 1200 mg och 2400 mg/dag.

Effekten av ibuprofenbehandlingens längd på kardiovaskulär risk har inte undersökts i omfattande grad och är därför osäker.

Den kardiovaskulära risken kan vara högre hos patienter med kardiovaskulär sjukdom, och höga ibuprofendoser bör undvikas i denna population. På samma sätt rekommenderas inte höga dagliga doser till patienter med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

PRAC fann att den aktuella produktinformationen till ibuprofen-innehållande produkter rent allmänt redan innehåller användbar information om kardiovaskulära risker. Informationen om användningen av höga ibuprofendoser i vissa populationer med befintlig kardiovaskulär sjukdom och/eller riskfaktorer för arteriella trombotiska händelser behöver dock förtydligas ytterligare och uppdateringar bör därför göras i avsnitt 4.4 och 4.8.

Även om det inte finns några specifika data om den kardiovaskulära risken av dexibuprofen förväntas en liknande kardiovaskulär risk som den av ibuprofen i hög dos vid användning av dexibuprofen vid ekvipotenta doser. Uppgifterna som lämnats in av innehavarna av godkännandet för försäljning gav allmänt stöd för definitionen av dexibuprofen i hög dos som 50 procent av ibuprofen i hög dos. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen till dexibuprofen bör ändras på samma sätt som produktinformationen till ibuprofen.

Vad gäller interaktionen mellan ibuprofen och acetylsalicylsyra ansåg PRAC att nya farmakodynamiska och epidemiologiska data där en möjlig interaktion undersöktes mellan ibuprofen och acetylsalicylsyra överensstämmer med slutsatserna från den tidigare EU-täckande granskningen av detta ämne – att medan farmakodynamiska studier visar att ibuprofen hämmar acetylsalicylsyras trombocythämmande effekt vid samtidig tillförsel, så fortsätter de kliniska implikationerna av sådan en interaktion att vara osäkra. PRAC fann vidare att möjligheten att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen kan sänka den hjärtskyddande effekten av acetylsalicylsyra i låg dos inte kan uteslutas.

PRAC ansåg att uppdateringar bör göras av avsnitt 4.5 och 5.1 så att de återspeglar aktuella data om den potentiella kliniska effekten av den farmakodynamiska interaktionen när ibuprofen tas med acetylsalicylsyra.

Det finns begränsade tillgängliga data om en potentiell interaktion mellan dexibuprofen och acetylsalicylsyra. Enligt resultaten av en enda farmakodynamisk studie som lämnats in av en av innehavarna av godkännande för försäljning som svar på PRAC:s frågor minskar dock dexibuprofen även den trombocythämmande effekten av acetylsalicylsyra *ex vivo*. PRAC ansåg att alla uppdateringar av produktinformationen till ibuprofen även bör tillämpas på produktinformationen till dexibuprofen, samtidigt som alla de specifika detaljerna för dexibuprofen, t.ex. ekvipotent dos, bör beaktas.

Rekommendationen om uppdatering av produktinformationen bör gälla alla läkemedel som innehåller ibuprofen och dexibuprofen, oavsett maximal rekommenderad daglig dos.

Efter att ha noterat ovanstående fann PRAC att nytta-riskförhållandet för ibuprofen- och dexibuprofen-innehållande läkemedel (systemiska beredningar) är fortsatt gynnsamt förutsatt att de avtalade ändringarna införs i produktinformationen.

Huvudsakliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Eftersom

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som var följden av farmakovigilansuppgifter, för ibuprofen- och dexibuprofen-innehållande läkemedel (systemiska formuleringar).
- PRAC beaktade de samlade tillgängliga uppgifterna om den kardiovaskulära risken av ibuprofen- och dexibuprofen-innehållande läkemedel och om den potentiella interaktionen mellan ibuprofen/dexibuprofen och acetylsalicylsyra, och accepterar slutsatserna i tidigare granskningar, uppgifter som lämnats in av innehavarna av godkännandet för försäljning, samt ytterligare data från oberoende forskare.
- Vad gäller den arteriella trombosrisken av ibuprofen, fann PRAC att de hittills tillgängliga uppgifterna från randomiserade kliniska prövningar, observationsstudier och enskilda epidemiologiska studier, däribland metaanalys av dessa, styrker att ibuprofen vid höga doser (minst 2400 mg per dag) är förknippat med en förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser. Det framgick att denna risk kan likna den av selektiva COX-2 hämmare. De tillgängliga uppgifterna tyder inte på att ibuprofen vid låga doser (lika med eller lägre än 1200 mg per dag) är förknippat med en förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser.
- Även om det saknas specifika data om den kardiovaskulära risken av dexibuprofen, ansåg PRAC att det förväntas en liknande kardiovaskulär risk som den av ibuprofen vid hög dos när dexibuprofen används vid ekvipotenta doser.
- Vad gäller interaktionen mellan ibuprofen/dexibuprofen och acetylsalicylsyra fann PRAC att de hittills tillgängliga farmakodynamiska studierna visar att ibuprofen/dexibuprofen hämmar den trombocythämmande effekten av acetylsalicylsyra vid samtidig tillförsel. Emellertid visar inte de hittills tillgängliga epidemiologiska uppgifterna på någon kliniskt signifikant interaktion, men möjligheten att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen kan sänka den hjärtskyddande effekten av acetylsalicylsyra i låg dos kan inte uteslutas.
- PRAC fann att den aktuella produktinformationen till ibuprofen- och dexibuprofen-innehållande produkter rent allmänt redan innehåller användbar information om kardiovaskulära risker och farmakodynamisk interaktion med acetylsalicylsyra. PRAC fann dock att det behövs ytterligare förtydliganden av informationen om riskerna i samband med användning av höga doser av ibuprofen/dexibuprofen i vissa populationer med befintlig kardiovaskulär sjukdom och/eller riskfaktorer för arteriella trombotiska händelser, liksom viss ytterligare information om den potentiella kliniska effekten av den farmakodynamiska interaktionen vid intag med acetylsalicylsyra.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för ibuprofen- och dexibuprofen-innehållande läkemedel (systemiska formuleringar) är fortsatt gynnsamt förutsatt att de avtalade ändringarna införs i produktinformationen.

PRAC rekommenderade därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning för samtliga läkemedel i bilaga I och för vilka ändringarna i de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation.

CMD(h):s överenskommelse

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation daterad den 10 april 2015 i enlighet med artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG delar CMD(h) PRAC:s övergripande vetenskapliga slutsatser och instämmer i ändringen av villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller ibuprofen eller dexibuprofen (systemiska beredningar) såsom beskrivs i bilaga III.

Tidtabellen för implementering av överenskommelsen beskrivs i bilaga IV.