

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ибупрофен, ибупрофен лизин (без показанието отворен дуктус артериозус), ибупрофен/кофеин, научните заключения са, както следва:

Продуктовата информация на **лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен за локално приложение** трябва да бъде актуализирана (съответно точки 4.3, 4.6 от КХП и листовката), за да се подчертае противопоказанието за употреба по време на последния триместър на бременността, както и препоръките да се избягва употребата по време на първия и втория триместър на бременността, освен ако употребата му е категорично необходима, и ако това е така – да се използва възможно най-ниската доза за най-кратък период от време.

Във връзка със **синдрома на Kounis** кумулативно са установени общо 9 публикации, 3 са публикувани през отчетния период на ПАДБ, а другите 6 — в периода от 2010 г. до 2020 г. (без смущаващи фактори и сочещи към причинно-следствена връзка между приема на ибупрофен и появата на синдрома на Kounis).

Предвид гореизложеното, с оглед на общия брой от 9 предполагаеми случая и като се има предвид, че синдромът на Kounis е недостатъчно диагностицирано животозастрашаващо спешно медицинско състояние (и че информация за това в продуктовата информация на **лекарствените продукти, съдържащи ибупрофен за системно приложение** би била от полза за медицинските специалисти и пациентите, тъй като подходящото лечение може да започне възможно най-скоро след появата на първите симптоми), наличните данни се считат за достатъчни, за да се установи причинно-следствена връзка между синдрома на Kounis и ибупрофен, и да дадат основание за актуализация на точки 4.4 и 4.8 от КХП и съответно на листовката.

Относно **тежките кожни нежелани реакции (SCAR)** въпреки липсата на случаи (дължащи се вероятно на недостатъчно съобщаване) PRAC счита, че в продуктовата информация на продукти, съдържащи ибупрофен за локално приложение, вече има предупреждение, че не могат да бъдат изключени системни реакции (напр. бъбречно увреждане) дори когато продуктът се прилага върху кожата. Съществуват косвени данни, че рискът от появата на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при някои лекарствени продукти зависи от дозата, но няма информация дали това важи и за ибупрофен. От друга страна, лекарствената реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) е тежка нежелана лекарствена реакция. Клиничната картина е хетерогенна. Латентният период от началото на употребата на лекарствения продукт до появата на заболяването е продължителен, обикновено от две до осем седмици. DRESS се счита за Т-клетъчно медирана реакция на свръхчувствителност от забавен тип. Предполага се, че се проявява при 0,9 до 2 на 100 000 пациенти годишно, но рискът от развитие на DRESS варира в зависимост от лекарствения продукт. Употребата на подозирания лекарствен продукт трябва да бъде прекратена незабавно, когато е възможно да се появи DRESS. Това предупреждение е много важно особено за лекарствен продукт, който се отпуска без лекарско предписание. Добре известно е, че НСПБС, включително ибупрофен, могат да предизвикат DRESS. Има отделни спонтанни съобщения за лекарствени продукти за системно приложение, но и няколко за лекарствени продукта за локално приложение. Ниската честота на тази нежелана лекарствена реакция и недостатъчното съобщаване са възможно обяснение за твърде малкия брой съобщения в базата данни за безопасност въпреки неговата широка употреба. Поради това като предпазна мярка PRAC се съгласява с включването на DRESS и в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен за локално приложение. В допълнение, като се има предвид указанието за SCAR, както и че в точка 4.8 от КХП при отделни притежатели на разрешения за употреба вече са включени епизоди на SCAR, а други вече са актуализирали и точка 4.4, PRAC заключава, че е необходима актуализация в съответствие с указанието за SCAR на продуктовата информация на **лекарствените продукти, съдържащи ибупрофен както за локално, така и за системно приложение**.

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh изразява съгласие с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ибупрофен, ибупрофен лизин (без показанието отворен дуктус артериозус), ибупрофен/кофеин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ибупрофен, ибупрофен лизин (без показанието отворен дуктус артериозус), ибупрофен/кофеин, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Лекарствени продукти за локално приложение

Употреба по време на бременност –

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

/.../

- трети триместър на бременността

- Точка 4.6

[...] Бременност

Липсват клинични данни от употребата на [име на продукта] във форми за локално приложение по време на бременност. Дори когато системната експозиция е по-ниска в сравнение с пероралното приложение, не е известно дали системната експозиция на [име на продукта], достигната след локално приложение, може да е вредна за ембриона/плода. По време на първия и втория триместър на бременността [име на продукта] не трябва да се използва освен при категорична необходимост. Ако се използва, дозата трябва да е възможно най-ниска, а продължителността на лечението – възможно най-кратка.

По време на третия триместър на бременността системното приложение на инхибитори на простагландин синтезата, включително [име на продукта], може да предизвика кардиопулмонална и ренална токсичност при плода. В края на бременността може да се появи удължено време на кървене както при майката, така и при детето и забавяне на родилния процес. По тази причина [име на продукта] е противопоказан през последния триместър на бременността (вижте точка 4.3).

Листовка

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете/използвате>[име на продукта]

Не използвайте <продукта>

ако сте в последните 3 месеца на бременността.

Бременност, кърмене и фертилитет

.../

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство.

Не използвайте [име на продукта], ако сте в последните 3 месеца на бременността. Не трябва да използвате [име на продукта] през първите 6 месеца на бременността, освен ако не е категорично необходимо и препоръчано от Вашия лекар. Ако се нуждаете от лечение през този период, трябва да използвате най-ниската доза за възможно най-кратък период от време.

Пероралните форми на [име на продукта] (т.е. таблетки) може да повлияят неблагоприятно на плода. Не е известно дали същият риск се отнася за [име на продукта] при прилагане върху кожата.

В случай че продуктовата информацията вече включва сходни или по-строги препоръки за употреба по време на бременност, те са валидни и трябва да останат в текста.

В случай че продуктовата информация съдържа твърдения, които не показват тератогенни ефекти или значима системна експозиция, както е показано по-долу, този текст трябва да бъде изтрит (моля, вижте по-

долу):

Въпреки че няма индикации за тератогенни ефекти и не са достигнати необходимите системни нива, Продуктът не трябва да се използва през първите два триместъра на бременността поради ефекта му върху синтеза на простагландини.

Лекарствени форми за системно приложение

Синдром на Kounis

КХП

Точка 4.4

Сърдечносъдови и мозъчносъдови ефекти

(...)

При пациенти, лекувани с [име на продукта], се съобщава за случаи на синдром на Kounis. Синдромът на Kounis се определя като вторични сърдечносъдови симптоми на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързани с констрикция на коронарните артерии, потенциално водеща до миокарден инфаркт.

Точка 4.8

Сърдечни нарушения

Синдром на Kounis (с неизвестна честота)

Листовка

Точка 2, Предупреждения и предпазни мерки

Какво трябва да знаете, преди да приемете [продукт]

Признаци на алергична реакция към това лекарство, включително проблеми с дишането, подуване в областта на лицето и шията (ангиоедем), болка в гърдите, са съобщавани при ибупрофен. Прекратете незабавно употребата на [име на продукта] и се свържете незабавно с Вашия лекар или потърсете незабавно спешна медицинска помощ, ако забележите някой от тези признаци.

Точка 4, Възможни нежелани реакции

Болка в гърдите, която може да е признак на потенциално сериозна алергична реакция, наречена синдром на Кунис

Лекарствени форми за системно и за локално приложение

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

КХП

Точка 4.4

Тежки кожни реакции Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

~~Тежки кожни реакции~~ Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), някои от които летални, включително екسفолитивен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (синдром DRESS) и остра

генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход, се съобщават във връзка с употребата на ~~НСПВС~~ **ибупрофен** (вж. раздел 4.8). Рискът от появата на такива реакции е най-голям в началото на лечението. **Повечето от тези реакции настъпват като по-голяма част от тях настъпват през първия месец.** ~~Съобщава се за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) във връзка с продукти, съдържащи ибупрофен.~~

При поява на признаци и симптоми, показателни за тези реакции, ибупрофен трябва да се прекрати спр незабавно и да се обмисли друго лечение (според необходимостта). ~~първата поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции като обрив по кожата, лезии на лигавицата или друг признак на еверъчувствителност.~~

Точка 4.8 [приложимо за притежатели на разрешение за употреба, които имат описани отделните предпочитани термини (PT)]

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки	Тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (включително еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза)
С неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

Листовка

Точка 2 - Какво трябва да знаете, преди да използвате <име на продукта>

Предупреждения и предпазни мерки - Обърнете специално внимание при употреба на <име на продукта>:

Сериозни кожни реакции, включително ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза, са съобщавани във връзка с лечението с **<ибупрофен>**. Прекратете употребата на **<име на продукта>** и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани със сериозните кожни реакции, описани в точка 4.

Точка 4– Възможни нежелани реакции

Прекратете употребата на **<ибупрофен>** и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- червеникави плоски, подобни на мишена или кръгли петна по торса, често с мехури в центъра, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат предшествани от повишена температура и грипоподобни симптоми [ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза];
- широко разпространен обрив, повишена телесна температура и увеличени лимфни възли (DRESS синдром);
- червен, люспест, широко разпространен обрив с подкожни подутини и мехури, придружен от повишена температура. Симптомите обикновено се появяват в началото на лечението (остра генерализирана екзантематозна пустулоза).

В случай че продуктова информация вече включва сходни или по-строги препоръки при тежки SCAR, те са валидни и трябва да останат в текста.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	октомври 2023 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	26 ноември 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	25 януари 2024 г.