

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ibuprofen, ibuprofen lysin (ikke indiceret til ductus arteriosus), ibuprofen/koffein er de videnskabelige konklusioner som følger:

Produktinformationen for **topiske lægemiddelformer af ibuprofen** bør opdateres (henholdsvis produktresuméet pkt. 4.3, 4.6 og indlægssedlen) for at fremhæve kontraindikationen for brug i sidste trimester af graviditeten samt oplysningerne om at undgå brug i første og andet trimester af graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt, og i så fald med brug af den lavest mulige dosis og med den kortest mulige behandlingsvarighed.

Med hensyn til **Kounis syndrom** er der kumulativt identificeret i alt 9 publikationer (3 offentliggjort inden for PSUR'ens dækningsperiode), og andre 6 i perioden 2010-2020 (uden confoundere, og som peger på en årsagssammenhæng mellem indtagelse af ibuprofen og udbrud af Kounis syndrom).

På grundlag af det ovenstående, de i alt 9 suggestive tilfælde og i betragtning af, at Kounis syndrom er en underdiagnosticeret, livstruende medicinsk akut situation (og både sundhedspersonale og patienter vil drage fordel af oplysninger herom i produktinformationen til **systemiske formuleringer af ibuprofen**, da passende behandling dermed vil kunne indledes så tidligt som muligt efter de første symptomer), anses de tilgængelige beviser for at være tilstrækkelige til at fastslå en årsagssammenhæng mellem Kounis syndrom og ibuprofen og til at berettige opdateringer af produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og indlægssedlen i overensstemmelse hermed.

Med hensyn til **alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er)** mente PRAC, at produktinformationen for topiske ibuprofenholdige lægemidler allerede advarer om, at systemiske reaktioner (f.eks. nyreskader) ikke kan udelukkes, selv ikke ved anvendelse på huden, selvom ingen tilfælde er indberettet (måske på grund af underrapportering). Der foreligger indirekte beviser for, at risikoen for DRESS for visse lægemidler er dosisafhængig, men der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt dette også er tilfældet med ibuprofen. På den anden side er lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) en alvorlig lægemiddelbivirkning. Den kliniske præsentation er heterogen. Tiden, der forløber fra starten af behandlingen med lægemidlet til sygdommen bryder ud, er lang, typisk mellem to og otte uger. DRESS betragtes som en T-cellemedieret, forsinket hypersensitivitetsreaktion. Den skønnes at forekomme hos 0,9 til 2 ud af 100.000 patienter pr. år, men risikoen for at udvikle DRESS varierer fra lægemiddel til lægemiddel. Det mistænkte lægemiddel skal straks seponeres, når muligheden for DRESS opstår. Denne advarsel er meget vigtig, navnlig ved håndkøbsmedicin. Det er velkendt, at NSAID-præparater, herunder ibuprofen, kan forårsage DRESS. Der foreligger flere spontane rapporter om systemiske, men også nogle få om topiske formuleringer. Den lave hyppighed af denne bivirkning og underrapportering kan være en forklaring på det meget lave antal indberetninger i sikkerhedsdatabaserne på trods af den omfattende brug. Derfor besluttede PRAC som en sikkerhedsforanstaltning også at inkludere DRESS i produktinformationen for topisk anvendte ibuprofenholdige lægemidler. Under hensyntagen til SCAR-retningslinjerne, og da SCAR-hændelser allerede er anført i produktresuméets pkt. 4.8 fra flere indehavere af markedsføringstilladelser, mens andre allerede har opdateret pkt. 4.4, konkluderede PRAC i sidste ende, at opdateringer af produktinformationen i overensstemmelse med SCAR-retningslinjerne anses for nødvendige for både **topiske og systemiske formuleringer af ibuprofen**.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ibuprofen, ibuprofen lysin (ikke indiceret til ductus arteriosus), ibuprofen/koffein er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ibuprofen, ibuprofen lysin (ikke indiceret til ductus arteriosus), ibuprofen/koffein forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Topiske formuleringer

Brug under graviditet - Produktresumé

- pkt. 4.3

/.../

- tredje trimester af graviditeten

- pkt. 4.6

[...] Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af topiske former af [produktnavn] under graviditet. Selv om den systemiske eksponering er lavere end ved oral administration, vides det ikke, om den systemiske eksponering for [produktnavn], der opnås efter topisk anvendelse, kan være skadelig for et embryo/foster. [Produktnavn] bør ikke bruges under graviditetens første og andet trimester, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis det bruges, skal dosis være så lav som muligt, og behandlings varighed så kort som muligt.

I tredje trimester af graviditeten kan systemisk brug af prostaglandinsyntesehæmmere, herunder [produktnavn], fremkalde kardiopulmonal og renal toksicitet hos fosteret. I slutningen af graviditeten kan forlænget blødningstid optræde hos både mor og barn, og fødslen kan blive forsinket. Derfor er [produktnavn] kontraindiceret i graviditetens sidste trimester (se pkt. 4.3)

Indlægsseddel

Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at <tage/bruge> [produktnavn]

Brug ikke <produkt>

Hvis du er i de sidste tre måneder af graviditeten. Graviditet, amning og fertilitet

.../

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke bruge [produktnavn], hvis du er i de sidste tre måneder af graviditeten. Du bør ikke bruge [produktnavn] i de første seks måneder af graviditeten, medmindre din læge finder det absolut nødvendigt. Hvis du har brug for behandling i denne periode, skal du bruge den lavest mulige dosis i den kortest mulige periode.

Orale former (f.eks. tabletter) af [produktnavn] kan forårsage bivirkninger hos dit ufødte barn. Det vides ikke, om den samme risiko gælder for [produktnavn], når det bruges på huden.

Hvis produktinformationen allerede indeholder en lignende eller strengere rådgivning om brug under graviditet, forbliver den lignende eller strengere rådgivning gyldig og bør bevares.

Hvis produktinformationen indeholder udsagn, der indikerer ingen teratogene effekter eller ingen relevant systemisk eksponering, som eksemplificeret nedenfor, skal denne tekst slettes (se nedenfor):

~~Selvom der ikke er indikationer på teratogene effekter, og de nødvendige systemiske niveauer ikke er nået,~~

Præparatet bør ikke anvendes i de første to trimestre af graviditeten på grund af dets virkning på prostaglandinsyntesen.

Systemiske formuleringer

Kounis syndrom

Produktresumé

Pkt. 4.4

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger

(...)

Der er rapporteret om tilfælde af Kounis syndrom hos patienter behandlet med [produktnavn]. Kounis syndrom er blevet defineret som kardiovaskulære symptomer, der er sekundære til en allergisk reaktion eller overfølsomhedsreaktion-forbundet med en forsnævring af kranspulsårerne, og som potentielt kan føre til myokardieinfarkt.

Pkt. 4.8

Hjerte

Kounis syndrom (hyppighed: Ikke kendt)

Indlægsseddel

Punkt 2. Advarsler og forsigtighedsregler

Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Der er rapporteret om tegn på en allergisk reaktion over for dette lægemiddel, herunder vejrtrækningsproblemer, hævelse i ansigt og halsregion (angioødem) og brystmerter for ibuprofen. Stop øjeblikkeligt med at tage [produktnavn], og kontakt straks din læge eller lægevagten, hvis du bemærker nogen af disse tegn.

Punkt 4. Bivirkninger

Brystmerter, som kan være et tegn på en potentielt alvorlig allergisk reaktion kaldet Kounis syndrom

Systemiske og topiske formuleringer

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er)

Produktresumé

Pkt. 4.4

Alvorlige hudreaktioner Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er)

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner ~~alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er), visse med dødelig udgang~~ herunder eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), ~~og~~ lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) **og** akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), **som kan være livstruende eller dødelige**, er blevet rapporteret i ~~en~~ **forbindelse** med brugen af NSAID'er ~~ibuprofen~~ (se pkt.

4.8). Patienterne har formentlig højere risiko for at få disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. **De fleste af disse reaktioner indtraf inden for idet reaktionen i de fleste tilfælde opstår den første måned.** Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med ibuprofenholdige lægemidler.

Hvis der optræder tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner skal ibuprofen **straks seponeres/afbrydes, og en alternativ behandling overvejes (efter behov).** ved de første tegn og symptomer på svære hudreaktioner, f.eks. hududslæt, læsioner i slimhinderne eller andre tegn på overfølsomhed.

Pkt. 4.8 [gælder for indehavere af markedsføringstilladelser, der har de individuelle PT'er på listen]

Hud og subkutane væv

Meget sjælden	Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er) (herunder erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)
Ikke kendt	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)

Indlægsseddel

Pkt. 2 - Det skal du vide, før du begynder at tage <produktnavn>

Advarsler og forsigtighedsregler - Vær særlig forsigtig med <produktnavn>:

Alvorlige hudreaktioner, herunder eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med <ibuprofen>. Fortæl det straks til lægen, og stop med at tage <produktnavn>, hvis du oplever nogen af symptomerne på de alvorlige hudreaktioner, der er beskrevet i punkt 4.

Punkt 4 – Bivirkninger

Stop med at bruge <ibuprofen>, og søg straks lægehjælp, hvis du oplever nogen af de følgende symptomer:

- rødlige, ikke-hævede, målformede eller cirkulære pletter på overkroppen, ofte med centrale blærer, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan begynde feber og influenzalignende symptomer [eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse].
- Udbredt udslæt, høj legemstemperatur og hævede lymfeknuder (DRESS-syndrom).
- Et rødt, skællende, udbredt udslæt med buler under huden og blærer, ledsaget af feber. Symptomerne optræder normalt ved behandlingens start (akut generaliseret eksantematøs pustulose).

Hvis produktinformationen allerede indeholder en lignende eller strengere rådgivning vedrørende SCAR'er, forbliver den lignende eller strengere rådgivning gyldig og bør bevares.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDhs indstilling:	CMDh-møde oktober 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de nationale myndigheder:	26. november 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	25. januar 2024