Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Bewertungsberichts zum/zu den PSUR(s) für Dexibuprofen lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen wie folgt:

Angesichts der verfügbaren Daten zum Kounis-Syndrom und zu schweren kutanen Nebenwirkungen aus der Literatur und spontanen Berichten, einschließlich des PSUSA-Ergebnisses für den verwandten Wirkstoff Ibuprofen, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus geht der PRAC von einem kausalen Zusammenhang zwischen Dexibuprofen und Kounis-Syndrom aus und schwere kutane Nebenwirkungen sind zumindest eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Produkten, die Dexibuprofen enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Überprüfung der PRAC-Empfehlung stimmt die CMDh den allgemeinen Schlussfolgerungen und Gründen für die Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Dexibuprofen ist die CMDh der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der Arzneimittel(s), die Dexibuprofen enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert bleibt.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/r national zugelassenen Arzneimittel(s)

Änderungen, die in die relevanten Abschnitte der Produktinformationen aufgenommen werden sollen (neuer Text unterstrichen und fett gedruckt, gelöschter Text durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

(...)

Bei mit [Bezeichnung des Arzneimittels] behandelten Patienten wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Das Kounis-Syndrom umfasst kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion mit einer Verengung der Koronararterien und kann potenziell zu einem Myokardinfarkt führen.

~~Schwere Hautreaktionen~~ **Schwere Hautreaktionen**

~~Schwere Hautreaktionen~~ **Schwere Hautreaktionen** manchmal mit tödlichem Ausgang, wie z.B. einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), ~~und~~ Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) **und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können**, wurden im Zusammenhang ~~Zusammenhang~~ mit der Anwendung von NSAR **Dexibuprofen** berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für das Auftreten solcher Reaktionen ist zu Beginn der Behandlung am größten, **Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb** wobei die meisten Fälle während des ersten Monats auf traten. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Arzneimitteln wurde über akut generalisierendes pustulöses Exanthem (*Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*, AGEP) berichtet.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Dexibuprofen beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen, wie z.B. Hautausschlag, Mukosaläsionen oder andere Anzeichen für Überempfindlichkeit, abgesetzt werden. **unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.**

- Abschnitt 4.8

Herzerkrankungen

Kounis-Syndrom (Häufigkeit: Nicht bekannt)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Packungsbeilage

Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der <Einnahme> Anwendung von Bezeichnung des Arzneimittels beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Anwendung von Dexibuprofen wurde über Anzeichen einer allergischen Reaktion, einschließlich Atemprobleme, Schwellung des Gesichts- und Halsbereichs (Angioödem) und Schmerzen im Brustkorb berichtet. <Nehmen> <Wenden>Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht weiter <ein> <an>und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken.

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Dexibuprofen wurde über schwere Hautreaktionen, einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), berichtet. Wenden Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht weiter an und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der Symptome dieser schweren Hautreaktionen bemerken, die in Abschnitt 4 beschrieben werden.

Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenden Sie <Dexibuprofen> nicht weiter an und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- **Schmerzen im Brustkorb, die ein Anzeichen für eine möglicherweise schwere allergische Reaktion sein können, die Kounis-Syndrom genannt wird.**
- **rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken auf dem Rumpf, oft mit Blasenbildung in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre im Bereich von Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Vor diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome auftreten [exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse].**
- **großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom)**
- **roter, schuppiger, großflächiger Ausschlag mit Knoten unter der Haut und Blasen, begleitet von Fieber. Die Symptome treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf (akute generalisierte exanthematische Pustulose).**

Falls die Produktinformationen bereits ähnliche oder strengere Hinweise zu schweren Hautreaktionen enthalten, bleiben die ähnlichen oder strengeren Hinweise gültig und sollten beibehalten werden.

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	09. Juni 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	08. August 2024