

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ibuprofen, Ibuprofen-Lysin (nicht indiziert bei Ductus arteriosus) und Ibuprofen/Coffein wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die Produktinformationen für **topische Darreichungsformen von Ibuprofen** sollten aktualisiert werden (Abschnitte 4.3 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und entsprechende Stellen der Packungsbeilage), um die Kontraindikation für die Anwendung während des letzten Schwangerschaftstrimesters hervorzuheben sowie zu empfehlen, die Anwendung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters zu vermeiden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich, und in diesem Fall die niedrigste mögliche Dosis über die kürzeste mögliche Behandlungsdauer anzuwenden.

In Bezug auf das **Kounis-Syndrom** wurden kumulativ insgesamt neun Publikationen identifiziert: Davon wurden drei während des vom PSUR abgedeckten Zeitraums und weitere sechs zwischen 2010 und 2020 veröffentlicht (ohne Störvariablen, und mit Hinweisen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ibuprofen und dem Einsetzen des Kounis-Syndroms).

Unter Berücksichtigung aller vorstehenden Ausführungen, angesichts der insgesamt neun Fälle, die auf diesen Umstand hinweisen und in Anbetracht der Tatsache, dass das Kounis-Syndrom einen unterdiagnostizierten und lebensbedrohlichen medizinischen Notfall darstellt (und Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten von zusätzlichen Informationen zu diesem Umstand in der Produktinformation für **systemische Darreichungsformen von Ibuprofen** profitieren würden, da eine angemessene Behandlung nach Einsetzen der ersten Symptome schnellstmöglich eingeleitet werden könnte), werden die verfügbaren Daten als ausreichend angesehen, um einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Kounis-Syndrom und Ibuprofen herzustellen und Aktualisierungen von Abschnitt 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und entsprechenden Stellen der Packungsbeilage zu begründen.

Bezüglich **schwerer Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)** war der PRAC trotz eines Mangels an Fällen (möglicherweise aufgrund einer Untererfassung) der Auffassung, dass in der Produktinformation für topische, Ibuprofen enthaltende Arzneimittel bereits der Warnhinweis enthalten ist, dass systemische Reaktionen (z. B. Nierenschäden) selbst bei Anwendung des Arzneimittels auf der Haut nicht auszuschließen sind. Es gibt indirekte Hinweise darauf, dass das Risiko für DRESS bei bestimmten Arzneimitteln dosisabhängig ist; es gibt jedoch keine Informationen darüber, ob dies auch bei Ibuprofen der Fall ist. Andererseits ist die Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*) eine schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung. Das klinische Bild ist heterogen. Die Latenzzeit zwischen Einleitung der Behandlung mit dem Arzneimittel und Einsetzen der Erkrankung ist lang und beträgt in der Regel zwei bis acht Wochen. DRESS gilt als T-Zell-vermittelte verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion. Es wird geschätzt, dass pro Jahr 0,9 bis 2 von 100.000 Patienten davon betroffen sind, aber das Risiko für die Entstehung von DRESS variiert von Arzneimittel zu Arzneimittel. Das unter Verdacht stehende Arzneimittel ist unverzüglich abzusetzen, wenn die Möglichkeit für das Auftreten von DRESS besteht. Dieser Warnhinweis ist insbesondere bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sehr wichtig. Es ist hinlänglich bekannt, dass NSAIDs, einschließlich Ibuprofen, DRESS verursachen können. Es gibt mehrere Spontanberichte zu systemischen, aber auch einige zu topischen Darreichungsformen. Die niedrige Inzidenz dieser UAW und die Untererfassung können die sehr niedrige Anzahl der Meldungen in Sicherheitsdatenbanken trotz der weitläufigen Anwendung des Arzneimittels erklären. Daher hat der PRAC als Vorsichtsmaßnahme zugestimmt, DRESS auch in die Produktinformation für topisch angewendete, Ibuprofen enthaltende Arzneimittel aufzunehmen. Des

Weiteren kam der PRAC unter Berücksichtigung der Leitlinie für SCARs und in Anbetracht der Tatsache, dass SCARs-Ereignisse bereits in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mehrerer Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt sind, während einige andere bereits auch Abschnitt 4.4 aktualisiert haben, letztlich zu dem Schluss, dass Aktualisierungen der Produktinformation im Einklang mit der SCARs-Leitlinie für **topische und systemische Darreichungsformen von Ibuprofen** als notwendig angesehen werden.

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

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ibuprofen, Ibuprofen-Lysin (nicht indiziert bei Ductus arteriosus) und Ibuprofen/Coffein der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ibuprofen, Ibuprofen-Lysin (nicht indiziert bei Ductus arteriosus) und Ibuprofen/Coffein enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

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)

Topische Darreichungsformen

Anwendung während der Schwangerschaft – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3

/.../

- drittes Schwangerschaftstrimester

- Abschnitt 4.6

[...] Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung topischer Formen von [Bezeichnung des Arzneimittels] während der Schwangerschaft vor. Auch wenn die systemische Exposition im Vergleich zur oralen Anwendung niedriger ist, ist nicht bekannt, ob die nach topischer Anwendung erreichte systemische Exposition gegenüber [Bezeichnung des Arzneimittels] für einen Embryo/Fötus schädlich sein kann. Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich. Wenn eine Anwendung erfolgt, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann die systemische Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern wie [Bezeichnung des Arzneimittels] beim Fötus zu kardiopulmonaler und renaler Toxizität führen. Am Ende der Schwangerschaft können sowohl bei der Mutter als auch beim Kind längere Blutungszeiten auftreten, und die Wehen können verzögert einsetzen. Daher ist [Bezeichnung des Arzneimittels] während des letzten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

[Bezeichnung des Arzneimittels] darf nicht angewendet werden,

wenn Sie in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft sind.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

.../

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenden Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht an, wenn Sie in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft sind. Sie sollten [Bezeichnung des Arzneimittels] während der ersten 6 Monate der Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich und wird von Ihrem Arzt empfohlen. Wenn Sie in diesem Zeitraum eine Behandlung benötigen, sollte die niedrigste Dosis für die kürzeste mögliche Zeit angewendet werden.

Orale Darreichungsformen (z. B. Tabletten) von [Bezeichnung des Arzneimittels] können zu Nebenwirkungen bei Ihrem ungeborenen Kind führen. Es ist nicht bekannt, ob dasselbe Risiko auch dann auf [Bezeichnung des Arzneimittels] zutrifft, wenn es auf der Haut angewendet wird.

Falls die Produktinformationen bereits einen ähnlichen oder strengeren Hinweis zur Anwendung während der Schwangerschaft enthalten, bleibt der ähnliche oder strengere Hinweis gültig und sollte beibehalten werden.

Falls die Produktinformationen Angaben enthalten, die darauf hinweisen, dass keine teratogenen Wirkungen bzw. keine relevante systemische Exposition vorhanden sind, wie im nachstehenden Beispiel dargestellt, ist dieser Text zu streichen (siehe unten):

~~Zwar gibt es keine Anzeichen für teratogene Wirkungen und wurden die erforderlichen systemischen Konzentrationen nicht erreicht, doch~~ Das Arzneimittel sollte aufgrund seiner Wirkung auf die Prostaglandinsynthese während der ersten zwei Schwangerschaftsdrittel nicht angewendet werden.

Systemische Darreichungsformen

Kounis-Syndrom

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4:

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.

Abschnitt 4.8:

Herzerkrankungen

Kounis-Syndrom (Häufigkeit: *Nicht bekannt*)

Packungsbeilage

Abschnitt 2, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Anwendung von Ibuprofen 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.

Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Schmerzen im Brustkorb, die ein Anzeichen für eine möglicherweise schwere allergische Reaktion sein können, die Kounis-Syndrom genannt wird.

Systemische und topische Darreichungsformen

Schwere Hautreaktionen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4:

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~~ **Ibuprofen** 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 auftraten. 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 Ibuprofen beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen, wie z. B. Hautausschlag, Mukosalläsionen oder andere Anzeichen für Überempfindlichkeit, ~~abgesetzt werden.~~ **unverzüglich abgesetzt und eine angemessene alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.**

Abschnitt 4.8 [gilt für Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die die einzelnen bevorzugten Begriffe aufführen]

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 – Besondere Vorsicht ist geboten bei [Bezeichnung des Arzneimittels]:

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit <Ibuprofen> 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 <Ibuprofen> nicht weiter an und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- **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 SCARs 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 Oktober 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	26. November 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. Januar 2024