

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών)
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την(τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ιβουπροφαίνη, την ιβουπροφαίνη με λυσίνη (χωρίς ένδειξη στον αρτηριακό πόρο), την ιβουπροφαίνη / καφεΐνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Οι πληροφορίες προϊόντος των **τοπικών φαρμακευτικών μορφών ιβουπροφαίνης** πρέπει να επικαιροποιηθούν (ενότητες 4.3, 4.6 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, αντίστοιχα) προκειμένου να τονιστεί η αντένδειξη για χρήση κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, καθώς και οι συστάσεις για αποφυγή χρήσης κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητο, χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δυνατή δόση για τη συντομότερη διάρκεια θεραπείας.

Όσον αφορά το **σύνδρομο Kounis** υπάρχουν συνολικά 9 δημοσιεύσεις (3 που δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο κάλυψης της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης ασφαλείας) και άλλες 6 μεταξύ 2010 και 2020 (χωρίς συγχυτικούς παράγοντες και υποδεικνύοντας αιτιώδη σχέση μεταξύ της λήψης ιβουπροφαίνης και της εμφάνισης του συνδρόμου Kounis).

Κατόπιν εξέτασης των ανωτέρω, των συνολικά 9 ύποπτων περιστατικών, και λαμβάνοντας υπόψη ότι το σύνδρομο Kounis είναι μια υποδιαγνωσμένη και απειλητική για τη ζωή επείγουσα ιατρική κατάσταση (και ότι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς θα ωφεληθούν αν οι πληροφορίες προϊόντος των **συστηματικών σκευασμάτων ιβουπροφαίνης** περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με αυτό, καθώς θα μπορεί να ξεκινήσει η χορήγηση επαρκούς θεραπείας το συντομότερο δυνατόν μετά την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων), τα διαθέσιμα στοιχεία θεωρούνται επαρκή για να τεκμηριωθεί αιτιώδη συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου Kounis και της ιβουπροφαίνης και για να δικαιολογηθούν ανάλογες επικαιροποιήσεις των ενότητων 4.4 και 4.8 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης.

Αναφορικά με τις **σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)**, παρά την έλλειψη περιστατικών (ίσως λόγω ανεπαρκούς αναφοράς), η Επιτροπή PRAC θεώρησε ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τοπικά προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη ήδη προειδοποιούν ότι οι συστηματικές αντιδράσεις (π.χ. νεφρική βλάβη) δεν μπορούν να αποκλειστούν ακόμη και όταν το προϊόν εφαρμόζεται στο δέρμα. Υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) για ορισμένα φάρμακα είναι δοσοεξαρτώμενος, αλλά δεν υπάρχουν πληροφορίες εάν αυτό ισχύει και για την ιβουπροφαίνη. Από την άλλη πλευρά, η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) είναι μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου. Η κλινική εικόνα είναι ετερογενής. Η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ της έναρξης της φαρμακευτικής αγωγής και της εμφάνισης της νόσου είναι παρατεταμένη, συνήθως από δύο έως οκτώ εβδομάδες. Το σύνδρομο DRESS θεωρείται μια αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας μεσολαβούμενης από τα T κύτταρα. Υπολογίζεται ότι εκδηλώνεται σε 0,9 έως 2 ανά 100.000 ασθενείς ετησίως, αλλά ο κίνδυνος εμφάνισης του DRESS διαφέρει από φάρμακο σε φάρμακο. Η χορήγηση του ύποπτου φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται αμέσως όταν προκύπτει η πιθανότητα εκδήλωσης του συνδρόμου DRESS. Αυτή η προειδοποίηση είναι πολύ σημαντική ειδικά στην περίπτωση ενός μη συνταγογραφούμενου φαρμάκου. Είναι ευρέως γνωστό ότι τα μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένης της ιβουπροφαίνης ενδέχεται να προκαλέσουν την εκδήλωση του συνδρόμου DRESS. Υπάρχουν αρκετές αυθόρμητες αναφορές για τα συστηματικά σκευάσματα, καθώς και λίγες για τοπικά σκευάσματα. Η χαμηλή συχνότητα εκδήλωσης της εν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας του φαρμάκου και η ανεπαρκής αναφορά μπορούν να εξηγήσουν τον πολύ χαμηλό αριθμό αναφορών στις βάσεις δεδομένων ασφαλείας παρά την εκτεταμένη χρήση του. Ως εκ τούτου, ως προληπτικό μέτρο, η Επιτροπή PRAC συμφώνησε να συμπεριλάβει το σύνδρομο DRESS επίσης στις

Πληροφορίες Προϊόντος των τοπικά χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη την κατευθυντήρια οδηγία για τις σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και το γεγονός ότι τα συμβάντα σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνονται ήδη στην ενότητα 4.8 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος πολλών Κατόχων Αδειών Κυκλοφορίας ενώ ορισμένοι άλλοι Κάτοχοι έχουν ήδη επικαιροποιήσει και την ενότητα 4.4, η Επιτροπή PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι επικαιροποιήσεις Πληροφοριών Προϊόντος, οι οποίες είναι εναρμονισμένες με την κατευθυντήρια οδηγία για τις σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίνονται απαραίτητες **τόσο για τα τοπικά όσο και για τα συστηματικά σκευάσματα ιβουπροφαίνης.**

Κατόπιν εξέτασης της σύστασης της Επιτροπής PRAC, η CMDh συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα και τους λόγους σύστασης της Έκθεσης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Σύμφωνα με τα επιστημονικά πορίσματα για την ιβουπροφαίνη, την ιβουπροφαίνη με λυσίνη (χωρίς ένδειξη στον αρτηριακό πόρο) και την ιβοπρουφαίνη / καφεΐνη, η CMDh πιστεύει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ιβουπροφαίνη, ιβουπροφαίνη με λυσίνη (χωρίς ένδειξη στον αρτηριακό πόρο), ιβοπρουφαίνη / καφεΐνη παραμένει αμετάβλητη, εφόσον γίνουν οι προτεινόμενες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος

Η CMDh συνιστά την τροποποίηση των όρων της άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του(των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τοπικά σκευάσματα

Χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

- Ενότητα 4.3

/.../

- τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης

- Ενότητα 4.6

[...] Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από τη χρήση των τοπικών μορφών του [ονομασία προϊόντος] κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ακόμη και αν η συστηματική έκθεση είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τη χορήγηση από το στόμα, δεν είναι γνωστό αν η συστηματική έκθεση στο [ονομασία προϊόντος] που επιτυγχάνεται μετά την τοπική χορήγηση μπορεί να είναι επιβλαβής για ένα πρώιμο έμβρυο/όψιμο έμβρυο. Επομένως, κατά το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, το [ονομασία προϊόντος] δεν πρέπει να χορηγείται εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί, η δόση πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν συντομότερη.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, η συστηματική χρήση αναστολέων της συνθετάσης της προσταγλανδίνης, συμπεριλαμβανομένου του [ονομασία προϊόντος], ενδέχεται να προκαλέσει καρδιοπνευμονική και νεφρική τοξικότητα στο όψιμο έμβρυο. Στο τέλος της εγκυμοσύνης μπορεί να εμφανιστεί παρατεταμένη αιμορραγία τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί και ο τοκετός μπορεί να καθυστερήσει. Ως εκ τούτου, το [ονομασία προϊόντος] αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. Ενότητα 4.3)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Ενότητα 2. Τι χρειάζεται να γνωρίζετε προτού <πάρετε/χρησιμοποιήσετε> το [ονομασία προϊόντος]

Μη χρησιμοποιήσετε το <προϊόν>

Σε περίπτωση που βρίσκεστε στους τελευταίους 3 μήνες της εγκυμοσύνης. Εγκυμοσύνη, θηλασμός και γονιμότητα

.../

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μη χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος] σε περίπτωση που βρίσκεστε στους τελευταίους 3 μήνες της εγκυμοσύνης. Δεν θα πρέπει να παίρνετε το [ονομασία προϊόντος] κατά τους πρώτους 6 μήνες της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο και το συστήνει ο ιατρός σας. Εάν χρειαστείτε κάποια θεραπεία κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου πρέπει να χρησιμοποιήσετε τη χαμηλότερη δόση για το συντομότερο δυνατό διάστημα.

Οι από του στόματος μορφές (π.χ. δισκία) του [ονομασία προϊόντος] μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στο αγέννητο μωρό σας. Δεν είναι γνωστό εάν ο ίδιος κίνδυνος ισχύει για το [ονομασία προϊόντος] όταν χρησιμοποιείται στο δέρμα.

Σε περίπτωση που οι πληροφορίες προϊόντος περιλαμβάνουν ήδη παρόμοια ή αυστηρότερη σύσταση για χρήση κατά την εγκυμοσύνη, η παρόμοια ή αυστηρότερη σύσταση παραμένει έγκυρη και θα πρέπει

να παραμείνει.

Σε περίπτωση που οι πληροφορίες προϊόντος περιέχουν δηλώσεις που υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει τερατογόνα δράση ή καμία σχετική συστηματική έκθεση, όπως ενδεικτικά αναφέρεται παρακάτω, αυτό το κείμενο θα πρέπει να διαγραφεί (βλ. παρακάτω):

~~Αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης και δεν έχουν επιτευχθεί τα απαιτούμενα συστηματικά επίπεδα, το σκεύασμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης λόγω της επίδρασής του στη σύνθεση προσταγλανδίνης.~~

Συστηματικά σκευάσματα

Σύνδρομο Kounis

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Ενότητα 4.4

Καρδιαγγειακές και εγκεφαλοαγγειακές επιδράσεις

(...)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου Kounis σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με [ονομασία προϊόντος]. Ως σύνδρομο Kounis ορίζονται τα καρδιαγγειακά συμπτώματα που είναι δευτερογενή σε μια αλλεργική ή υπερευαίσθητη αντίδραση η οποία σχετίζεται με στένωση των στεφανιαίων αρτηριών και που δυνητικά έχει ως αποτέλεσμα το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ενότητα 4.8

Καρδιακές διαταραχές

Σύνδρομο Kounis(συχνότητα: Μη γνωστή)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Ενότητα 2 - Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Τι χρειάζεται να γνωρίζετε προτού πάρετε το [προϊόν]

Για την ιβουπροφαίνη έχουν αναφερθεί σημεία αλλεργικής αντίδρασης, συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων, πρηξίματος στην περιοχή του προσώπου και του λαιμού (αγγειοοίδημα) και του θωρακικού άλγους. Διακόψτε τη χρήση του [ονομασία προϊόντος] και επικοινωνήστε άμεσα με τον ιατρό σας ή το τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία.

Ενότητα 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Θωρακικό άλγος, το οποίο μπορεί να αποτελεί σημείο μιας δυνητικά σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που ονομάζεται σύνδρομο Kounis

Συστηματικά και τοπικά σκευάσματα

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Ενότητα 4.4

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)
 Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, **Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)**, ορισμένες εξ αυτών με θανατηφόρα έκβαση όπως συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης (TEN), και της φαρμακευτικής αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (σύνδρομο DRESS), και της οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP), **οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες**, έχουν αναφερθεί σχετικά με **σε σχέση** τη χρήση της των ΜΣΑΦ **ιβουπροφαίνης** (βλ. ενότητα 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισης τέτοιων ενεργειών είναι μεγαλύτερος στην αρχή της θεραπείας, **Η πλειονότητα των εν λόγω ενεργειών εκδηλώθηκε εντός η πλειοψηφία των περιστατικών που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα.** Έχει αναφερθεί οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) σε σχέση με τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά των ενεργειών αυτών, η χρήση ιβουπροφαίνης πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί εναλλακτική θεραπεία (κατά περίπτωση). με την πρώτη εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, όπως δερματικό εξάνθημα, βλάβες του βλεννογόνου ή οποιοδήποτε άλλο σημείο υπερεαισθησίας.

Ενότητα 4.8 [ισχύει για τους ΚΑΚ που δεν περιλαμβάνουν τους επιμέρους προτεινόμενους όρους]

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) (συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης)
Μη γνωστές	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Σύνδρομο DRESS) Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Ενότητα 2 - Τι χρειάζεται να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το <ονομασία προϊόντος>
 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις - Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με το <ονομασία προϊόντος>:

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), της οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με <ιβουπροφαίνη>. Διακόψτε τη χρήση του [ονομασία προϊόντος] και αναζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις σοβαρές δερματικές ενέργειες που περιγράφονται στην ενότητα 4.

Ενότητα 4 - Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Διακόψτε τη χρήση της <ιβουπροφαίνης> και αναζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- **κοκκινωπές κηλίδες στον κορμό, οι κηλίδες μοιάζουν με στόχους ή είναι κυκλικές, συχνά με φουσκάλες στο κέντρο, απολέπιση του δέρματος, έλκη του στόματος, του φάρυγγα, της μύτης, των γεννητικών οργάνων και των ματιών. Πριν από την εκδήλωση αυτών των σοβαρών δερματικών εξανθημάτων είναι πιθανό να εκδηλωθεί πυρετός με συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη (αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).**

- **Διάσπαρτο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS).**
- **Ένα κόκκινο, φολιδώδες διάσπαρτο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το δέρμα και φουσκάλες που συνοδεύεται από πυρετό. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας (οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση).**

Σε περίπτωση που οι πληροφορίες προϊόντος περιλαμβάνουν ήδη παρόμοια ή αυστηρότερη σύσταση για τις σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η παρόμοια ή αυστηρότερη σύσταση παραμένει έγκυρη και θα πρέπει να παραμείνει.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Οκτώβριος 2023 συνεδρίαση CMDh
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	Κυριακή, 26 Νοεμβρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	Πέμπτη, 25 Ιανουαρίου 2024