

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

## Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ibuprofeno, ibuprofeno lisina (no indicado en conducto arterioso de Botal) e ibuprofeno/cafeína, las conclusiones científicas son las siguientes:

La información sobre el producto de las **formas farmacéuticas tópicas de ibuprofeno** debe actualizarse (sección 4.3, 4.6 del RCP y prospecto, como corresponda) para destacar la contraindicación de su uso durante el último trimestre del embarazo, así como las recomendaciones de evitar su uso durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a menos que sea claramente necesario, y en tal caso utilizar la dosis más baja posible y durante la menor duración del tratamiento.

En cuanto al **síndrome de Kounis**, de forma acumulada, se han identificado un total de 9 publicaciones (3 publicadas durante el periodo de cobertura del PSUR) y otras 6 entre 2010 y 2020 (sin factores de confusión y que apuntan hacia una relación causal entre la ingesta de ibuprofeno y la aparición del síndrome de Kounis).

Habiendo sopesado todo lo anterior, dado un total de 9 casos indicativos, y teniendo en cuenta que el síndrome de Kounis es una emergencia médica potencialmente mortal infradiagnosticada (y los profesionales sanitarios y los pacientes se beneficiarían de la información en la ficha técnica de las **formulaciones sistémicas de ibuprofeno** al respecto, ya que el tratamiento adecuado podría iniciarse lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas), las evidencias científicas disponibles se consideran suficientes para establecer una asociación causal entre el síndrome de Kounis y el ibuprofeno y para justificar, en consecuencia, la actualización de las secciones 4.4, 4.8 del RCP y el prospecto.

En cuanto a las **reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)**, a pesar de la falta de casos (quizá debido a una notificación insuficiente), el PRAC consideró que la información sobre el producto de los productos tópicos con ibuprofeno ya advierte de que no se pueden descartar reacciones sistémicas (por ejemplo, daño renal) incluso cuando el producto se aplica sobre la piel. Existen pruebas indirectas de que el riesgo de síndrome DRESS con ciertos fármacos depende de la dosis, pero no hay información sobre si ocurre lo mismo con el ibuprofeno. Por otro lado, la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) es una reacción medicamentosa adversa grave. El cuadro clínico inicial es heterogéneo. La latencia entre el inicio de la administración del fármaco y la aparición de la enfermedad es prolongada, normalmente entre dos y ocho semanas. El síndrome DRESS se considera una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T. Se calcula que se produce en entre 0,9 y 2 de cada 100 000 pacientes al año, pero el riesgo de desarrollar el síndrome DRESS varía de un fármaco a otro. La administración del fármaco sospechoso debe interrumpirse inmediatamente cuando se observa la posibilidad de síndrome DRESS. Esta advertencia es muy importante, sobre todo en el caso de un medicamento de venta sin receta. Es bien sabido que los AINE, incluido el ibuprofeno, pueden causar síndrome DRESS. Existen varios informes espontáneos sobre la formulación sistémica, pero también hay algunos sobre la tópica. La baja frecuencia de esta RAM y la notificación insuficiente pueden explicar el escaso número de informes en las bases de datos de seguridad a pesar de su amplio uso. Por lo tanto, como medida de precaución, el PRAC acordó incluir el síndrome DRESS también en la IP de los medicamentos de uso tópico con ibuprofeno.

Además, teniendo en cuenta la directriz sobre RCAG, y considerando que los acontecimientos de RCAG ya se enumeran en la sección 4.8 del RCP de varios TAC mientras que algunos otros ya han actualizado también la sección 4.4, en última instancia, el PRAC llegó a la conclusión de que las actualizaciones de la IP, en consonancia con la directriz sobre RCAG, se consideran necesarias tanto para las **formulaciones tópicas como sistémicas del ibuprofeno**.

Una vez revisada la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales y los motivos de la recomendación del PRAC.

**Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para ibuprofeno, ibuprofeno lisina (no indicado en conducto arterioso de Botal) e ibuprofeno/cafeína, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ibuprofeno, ibuprofeno lisina (no indicado en conducto arterioso de Botal) o ibuprofeno/cafeína no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen los términos de la(s) autorización(es) de comercialización.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s)  
por procedimiento nacional**

## **Formulaciones tópicas**

### **Uso durante el embarazo -**

#### **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**

- Sección 4.3

/.../

#### **- tercer trimestre del embarazo**

- Sección 4.6

[...] Embarazo

**No existen datos clínicos del uso de formas tópicas de [nombre del producto] durante el embarazo. Incluso si la exposición sistémica es menor en comparación con la administración oral, se desconoce si la exposición sistémica a [nombre del producto] alcanzada tras la administración tópica puede ser perjudicial para un embrión/feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, [nombre del producto] no debe utilizarse a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.**

**Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasas, incluido [nombre del producto], puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse una hemorragia prolongada tanto en la madre como en el feto, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, [nombre del producto] está contraindicado durante el último trimestre del embarazo (ver sección 4.3).**

### **Prospecto**

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar/usar>[nombre del producto]

No use <producto>

**Si se encuentra en los últimos 3 meses de embarazo.** Embarazo, lactancia y fertilidad

.../

**Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.**

**No use [nombre del producto] si se encuentra en los últimos 3 meses del embarazo. No debe usar [nombre del producto] durante los 6 primeros meses del embarazo a menos que sea claramente necesario y se lo aconseje su médico. Si necesita tratamiento durante este periodo, debe utilizarse la dosis más baja durante el menor tiempo posible.**

**Las formas orales (p. ej., comprimidos) de [nombre del producto] pueden producir reacciones adversas en el feto. Se desconoce si el mismo riesgo se aplica a [nombre del producto] cuando se utiliza sobre la piel.**

En caso de que la información sobre el producto ya incluya una recomendación similar o más estricta sobre el uso durante el embarazo, la recomendación similar o más estricta sigue siendo válida y debe permanecer.

En caso de que la información sobre el producto contenga afirmaciones que indiquen la ausencia de

efectos teratogénicos o de exposición sistémica relevante, como se ejemplifica a continuación, deberá suprimirse este texto (véase más abajo):

~~Aunque no hay indicios de efectos teratogénicos y no se han alcanzado los niveles sistémicos requeridos,~~ el preparado no debe utilizarse durante los dos primeros tercios del embarazo debido a su efecto sobre la síntesis de prostaglandinas.

## Formulaciones sistémicas

### Síndrome de Kounis

#### RCP

#### Sección 4.4

##### Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

(...)

**Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con [nombre del producto]. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.**

#### Sección 4.8

Trastornos cardíacos

#### **Síndrome de Kounis (frecuencia: *no conocida*)**

#### **Prospecto**

Sección 2, Advertencias y precauciones

Qué necesita saber antes de empezar a tomar [producto]

**Con el ibuprofeno se han notificado signos de reacción alérgica a este medicamento, como problemas respiratorios, hinchazón de la cara y de la región del cuello (angioedema), y dolor torácico. Deje de utilizar inmediatamente [nombre del producto] y póngase en contacto inmediatamente con su médico o con el servicio de urgencias médicas si observa alguno de estos signos.**

Sección 4, Posibles efectos adversos

**Dolor torácico, que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis.**

## Formulaciones sistémicas y tópicas

### Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

#### RCP

#### Sección 4.4

##### ~~Reacciones cutáneas graves~~ **Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)**

~~Se han notificado reacciones cutáneas graves~~ **reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)**, algunas con un desenlace mortal, como la incluidos la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, el

síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), **que pueden poner en peligro la vida o ser mortales**, en ~~conexión~~**relación** con el uso de AINE **ibuprofeno** (ver sección 4.8). El riesgo de que se produzcan estas reacciones es mayor al principio del tratamiento. ~~La mayoría de estas reacciones se produjeron durante~~ **la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se han notificado casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en relación con productos que contienen ibuprofeno.**

**Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones se debe retirar retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).** ~~ante la primera aparición de signos y síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupciones cutáneas, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.~~

**Sección 4.8** [aplicable a los TAC que sí cuentan con los PT individuales enumerados]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

<b>Muy raros</b>	<b>Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica)</b>
<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)</b>

**Prospecto**

**Sección 2** - Qué necesita saber antes de empezar a <tomar><usar> <nombre del producto >  
Advertencias y precauciones - Tenga especial cuidado con <nombre del producto>:

**Se han notificado reacciones cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), en asociación con el tratamiento con <ibuprofeno>. Interrumpa el tratamiento con <nombre del producto> y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4.**

**Sección 4– Posibles efectos adversos**

Interrumpa el tratamiento con <ibuprofeno>y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas siguientes:

- **manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, úlceras de boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe [dermatitis exfoliativa, eritema poliforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica].**
- **Erupción cutánea generalizada, temperatura corporal elevada y ganglios linfáticos hipertrofiados (síndrome DRESS).**
- **Erupción generalizada, roja y escamosa, con protuberancias bajo la piel y ampollas, acompañada de fiebre. Los síntomas suelen aparecer al inicio del tratamiento (pustulosis exantemática generalizada aguda).**

En caso de que la información del producto ya incluya una recomendación similar o más estricta sobre RCAG, la recomendación similar o más estricta sigue siendo válida y debe permanecer.

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de octubre de 2023
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	26 de noviembre de 2023
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	25 de enero de 2024