

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ibuprofeeni, ibuprofeenlüsini (mitte arterioosjuha näidustusel) ja ibuprofeeni/kofeiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Ibuprofeeni paiksete ravimvormide ravimiteavet (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.3 ja 4.6 ning pakendi infoleht) tuleb uuendada, et rõhutada nii kasutamise vastunäidustatust raseduse viimase trimestri ajal kui ka soovitusi raseduse esimese ja teise trimestri ajal kasutamist vältida, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, ning kasutada sellisel juhul väikseimat võimalikku annust lühima võimaliku raviperioodi jooksul.

Kokku on leitud 9 **Kounise sündroomi** käsitlevat publikatsiooni, neist 3 on avaldatud perioodilise ohutusaruande poolt kaetaval perioodil ja ülejäänud 6 aastatel 2010 kuni 2020 (segavaid tegureid ei esinenud ning juhud osutavad põhjuslikule seosele ibuprofeeni võtmise ja Kounise sündroomi avaldumise vahel).

Tuginedes ülaltoodule ning 9 haigusjuhule, samuti sellele, et Kounise sündroom on aladiagnoositud eluohtlik erakorraline meditsiiniline seisund (ning sellekohase teabe esitamine **ibuprofeeni süsteemsete ravimvormide** ravimiteabes oleks kasulik nii tervishoiutöötajatele kui ka patsientidele, kuna see võimaldaks esimeste sümptomite avaldumisel võimalikult vara alustada adekvaatset ravi), loetakse olemasolevad tõendid piisavaks, et tõendada põhjuslik seos Kounise sündroomi ja ibuprofeeni vahel ning pidada ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.4 ja 4.8 ning pakendi infolehes esitatud teabe ajakohastamist põhjendatuks.

Raskete nahakõrvaltoimete (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) kohta leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et juhtude vähesusest hoolimata (see võib tuleneda aladiagnoosimisest), on paiksete ibuprofeeni sisaldavate ravimite ravimiteabes juba olemas hoiatus, et süsteemseid reaktsioone (nt neerukahjustus) ei saa välistada isegi siis, kui ravimit kantakse nahale. Leidub kaudseid tõendeid selle kohta, et DRESS-sündroomi tekke risk sõltub teatud ravimite puhul annusest, kuid ei ole teada, kas see kehtib ka ibuprofeeni puhul. Teisalt on ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) raske kõrvaltoime ning selle kliiniline pilt on heterogeenne. Ravimi manustamise alguse ja haiguse avaldumise vaheline latentsusperiood on pikk, tavaliselt kaks kuni kaheksa nädalat. DRESSi peetakse Trakkude poolt vahendatud hilinenud ülitundlikkusreaktsiooniks. Hinnanguliselt esineb see 0,9...2 patsiendil 100 000 patsiendi kohta aastas, kuid DRESSi tekke risk on ravimite erinev. Kui tekib DRESSi esinemise kahtlus, tuleb võimaliku põhjustava ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada. See hoiatus on väga oluline, eriti kui tegemist on käsimüügiravimiga. Hästi on teada asjaolu, et MSPVAd, sealhulgas ibuprofeen, võivad põhjustada DRESSi. Süsteemsete ravimvormide kohta on esitatud mitmeid spontaanseid teateid, kuid mõned teated on ka paiksete ravimvormide kohta. Tõika, et vaatamata aine laialdasele kasutamisele leidub ohutusallastes andmebaasides selle kõrvaltoime kohta väga vähe teateid, võivad selgitada kõrvaltoime vähene esinemissagedus ja alateatamine. Seetõttu nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee ettevaatusabinõuna lisama DRESSi ka paiksete ibuprofeeni sisaldavate ravimite ravimiteabesse. Võttes lisaks arvesse raskete nahakõrvaltoimete suuniseid ja seda, et rasked nahakõrvaltoimed on juba loetletud mitmete müügiloo hoidjate ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 ning mõni müügiloo hoidja on ajakohastanud ka lõigu 4.4, jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et nii **ibuprofeeni paiksete kui ka süsteemsete ravimvormide** puhul on vajalik ajakohastada ravimiteavet raskete nahakõrvaltoimete suuniste kohaselt.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi põhjendustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ibuprofeeni, ibuprofeenlüsini (mitte arterioosjuha näidustusel) ja ibuprofeeni/kofeiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusele, et ibuprofeeni, ibuprofeenlüsini (mitte arterioosjuha näidustusel) ja ibuprofeeni/kofeiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm soovib müügiloa (müügilubade) tingimusi muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Paiksed ravimvormid

Kasutamine raseduse ajal

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3

/.../

- raseduse kolmas trimester

- Lõik 4.6

[...] Rasedus

[Ravimi nimi] paiksete ravimvormide kasutamise kohta raseduse ajal kliinilised andmed puuduvad. Isegi kui süsteemne ekspositsioon on väiksem kui suukaudsel manustamisel, ei ole teada, kas see võib [ravimi nime] paikse manustamise korral embrüole/lootele kahjulik olla. [Ravimi nimi] ei tohi kasutada raseduse esimese ja teise trimestri ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Sellisel juhul tuleb kasutada väikseimat võimalikku annust lühima võimaliku aja jooksul.

Raseduse kolmandal trimestril võib süsteemsete prostaglandiini süntetaasi inhibiitorite, sealhulgas [ravimi nimi] kasutamine põhjustada lootel kardiopulmonaalset ja renaalset toksilisust. Raseduse lõpus võib nii emal kui ka lapsel esineda veritsusaja pikenemist ning sünnituse kulg võib pikeneda. Seetõttu on [ravimi nimi] vastunäidustatud raseduse kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimi] <võtmist/kasutamist>

<Ravimit> ei tohi kasutada

kolmel viimasel raseduskuul. Rasedus, imetamine ja viljakus

.../

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

[Ravimi nimi] ei tohi kasutada kolmel viimasel raseduskuul. [Ravimi nimi] ei tohi kasutada kuuel esimesel raseduskuul, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik ja teie arst seda soovita. Kui te vajate sel ajal ravi, tuleb kasutada väikseimat võimalikku annust lühima võimaliku aja jooksul.

[Ravimi nimi] suukaudsed ravimvormid (nt tabletid) võivad sündimata lapsel põhjustada kõrvalnähte. Ei ole teada, kas sama risk esineb ka siis, kui [ravimi nimi] kasutatakse nahal.

Juhul kui ravimiteabes sisaldub juba sarnane või rangem soovitus rasedusaegse kasutuse kohta, kehtib see endiselt ning tuleb ravimiteabesse sisse jätta.

Juhul kui ravimiteave sisaldab väiteid teratogeense toime või asjakohase süsteemse ekspositsiooni puudumise kohta, nagu allpool, tuleb see tekst kustutada (vt allpool):

~~Ehkki puuduvad andmed teratogeense toime kohta ja vajalikku süsteemset kontsentratsiooni ei ole saavutatud, ei tohi seda ravimit~~ **ei tohi** kasutada raseduse esimese kahe trimestri ajal, sest see mõjutab prostaglandiini sünteesi.

Süsteemsed ravimvormid

Kounise sündroom

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

(...)

[Ravimi nimi] ravitud patsientidel on teatatud Kounise sündroomi juhtudest. Kounise sündroom on määratletud kui allergilise või ülitundlikkusreaktsiooni põhjustatud kardiovaskulaarsed sümptomid, mis on seotud pärgarterite ahenemisega ja võivad viia müokardiinfarkti tekkeni.

Lõik 4.8

Südame häired

Kounise sündroom (esinemissagedus: teadmata)

Pakendi infoleht

Lõik 2, Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Ibuprofeeni kasutamisel on teatatud allergilise reaktsiooni nähtudest, sealhulgas hingamisprobleemidest, näo ja kaelapiirkonna tursetest (angioödeem) ja valust rinnus. Kui märkate mõnda neist nähtudest, lõpetage kohe [ravimi nimi] kasutamine ja võtke viivitamatult ühendust oma arstiga või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda.

Lõik 4, Võimalikud kõrvaltoimed

Valu rinnus, mis võib olla raske allergilise reaktsiooni, mida nimetatakse Kounise sündroomiks, sümptom

Süsteemsed ja paiksed ravimvormid

Ranked nahakõrvaltoimed (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

Ranked nahareaktsioonid **Ranked nahakõrvaltoimed (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)**

Seoses MSPVA-de **ibuprofeeni** kasutamisega on teatatud rasketest nahareaktsioonidest **rasketest nahakõrvaltoimetest (SCAR)**, neist mõned letaalse lõppega, ntsh eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), ja ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESSsündroom) **ja** äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), **mis võivad olla eluohtlikud või surmavad** (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekke risk on kõige suurem ravi alguses. **Enamik reaktsioonidest tekkis** enamik juhte avaldus esimese kuu jooksul. Seoses **ibuprofeeni** sisaldavate toodetega on teatatud ägedast generaliseerunud eksantematoossest pustuloosist (AGEP).

Kui tekivad neile reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, siis tuleb ~~ibuprofeeni kasutamine tuleb katkestada~~kohe lõpetada ja kaaluda (vajaduse korral) alternatiivset ravi. raskete nahareaktsioonide esimeste nähtude ja sümptomite ilmnemisel, nt nahalööve, limaskestakahjustused või muud ülitundlikkuse nähud.

Lõik 4.8 [kehtib neile müügiloa hoidjatele, kes on loetlenud eelisterminid]

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv	Masked nahakõrvaltoimed (SCAR) (sh multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs)
Teadmata	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESSsündroom) Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)

Pakendi infoleht

Lõik 2 – Mida on vaja teada enne <ravimi nimi> kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud – <ravimi nimi> tuleb olla eriti ettevaatlik

<Ibuprofeeniga> ravi ajal on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP). Lõpetage <ravimi nimi> kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda lõigus 4 kirjeldatud raske nahareaktsiooni sümptomit.

Lõik 4 – Võimalikud kõrvaltoimed

Lõpetage <ibuprofeeni> kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- kehatüvel naha tasapinnas olevad punakad märklauataolised või ringikujulised laigud, mille keskel on sageli vill, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile rasketele nahalöövetele (eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs) võivad eelineda palavik ja gripilaadsed sümptomid;
- ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (DRESSsündroom);
- ulatuslik punane ketendav lööve koos nahaaluste mügarike ja villidega, millega kaasneb palavik. Sümptomid avalduvad harilikult ravi alguses (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos).

Juhul kui ravimiteabes sisaldub juba sarnane või rangem soovitus raskete nahakõrvaltoimete kohta, kehtib see endiselt ning tuleb ravimiteabesse sisse jätta.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek oktoobris 2023
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	26. november 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	25. jaanuar 2024