

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ibuprofeenia, ibuprofeenilyysiiniä (ei käyttöaiheessa ductus arteriosus) ja ibuprofeeni/kofeiinia koskevista määräraikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Paikallisesti käytettävien ibuprofeenin lääkemuojojen valmistetiedot on päivitettävä (valmisteyhteenvedon kohdat 4.3 ja 4.6 sekä pakkausselosteen vastaavat kohdat), jotta niissä korostetaan käytön vasta-aiheisuutta viimeisen raskauskolmanneksen aikana ja annetaan suositukset käytön välttämisestä ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja tällöin pienimmällä mahdollisella annoksella ja mahdollisimman lyhyellä hoidon kestolla.

Kounisin oireyhtymää koskien yhteensä yhdeksän julkaisua on tunnistettu kumulatiivisesti. Näistä kolme on julkaistu PSUR-katsauksen raportointiaikana ja muut kuusi vuosina 2010–2020 (sekoittavia tekijöitä ei ole ja tiedot viittaavat syy-yhteyteen ibuprofeenin ottamisen ja Kounisin oireyhtymän alkamisen välillä). Huomioiden edellä esitetyt tiedot, mukaan lukien yhteensä yhdeksän syy-yhteyteen viittaavaa tapausta, ja huomioiden sen, että Kounisin oireyhtymä on alidiagnosoitu hengenvaarallinen hätätilanne (terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat hyötyisivät oireyhtymää koskevista tiedoista **ibuprofeenin systeemisesti käytettävien lääkemuojojen** valmistetiedoissa, koska tällöin sen sopiva hoito voidaan aloittaa mahdollisimman varhain ensimmäisen oireiden alkamisen myötä), saatavilla oleva näyttö katsotaan riittäväksi syy-yhteyden muodostamiseen Kounisin oireyhtymän ja ibuprofeenin välille sekä päivitysten edellyttämiseen valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8. sekä pakkausselosteen vastaaviin kohtiin.

Koskien **vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia**, huolimatta vähäisestä tapausten määrästä (mahdollisesti aliraportoinnista johtuen), PRAC katsoo, että paikallisesti käytettävien ibuprofeenia sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa varoitetaan jo siitä, että systeemisiä reaktioita (esim. munuaisvaurio) ei voida poissulkea siinäkin tapauksessa, että valmistetta levitetään iholle. On olemassa epäsuoraa näyttöä siitä, että lääkeyliherkkysoireyhtymän riski tiettyjen lääkkeiden kohdalla riippuu annoksesta. Ei kuitenkaan ole olemassa tietoa siitä, pätekö tämä myös ibuprofeenin kohdalla. Toisaalta lääkeyliherkkysoireyhtymä on vaikea-asteinen lääkereaktio. Oireyhtymän kliininen oirekuva on vaihteleva. Lääkkeen käytön aloituksen ja oireyhtymän puhkeamisen välinen aika on pitkä, tyypillisesti 2–8 viikkoa. Lääkeyliherkkysoireyhtymän katsotaan olevan T-soluvälitteinen viivästynyt yliherkkyysreaktio. Sen arvioidaan ilmenevän 0,9–2 potilaalla 100 000:sta per vuosi, mutta lääkeyliherkkysoireyhtymän kehittymisen riski vaihtelee lääkekohtaisesti. Jos lääkeyliherkkysoireyhtymää pidetään mahdollisena, epäillyn lääkkeen käyttö on lopetettava välittömästi. Tämä varoitus on erittäin tärkeä etenkin ilman reseptiä saatavan lääkkeen tapauksessa. On hyvin tiedossa, että ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, myös ibuprofeeni, voivat aiheuttaa lääkeyliherkkysoireyhtymän. Useita spontaaneja ilmoituksia on tehty systeemisesti käytettävää lääkemuotoa koskien ja muutama myös paikallisesti käytettävää lääkemuotoa koskien. Tämän haittavaikutuksen matala esiintyvyys ja aliraportointi voivat selittää sitä, miksi ilmoituksia on erittäin vähän turvallisuustietokannoissa laajasta käytöstä huolimatta. Näin ollen varotoimenpiteenä PRAC katsoi, että lääkeyliherkkysoireyhtymä on sisällytettävä myös paikallisesti käytettävien ibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin. Lisäksi, ottaen huomioon vaikea asteisia ihon haittavaikutuksia koskevat ohjeet, ja huomioiden että nämä tapahtumat on jo lueteltu useiden myyntiluvan haltijoiden valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 ja että joidenkin valmisteyhteenvedojen kohta 4.4 on myös päivitetty, PRAC katsoi, että vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia koskevien ohjeiden mukaiset valmistetietojen päivitykset ovat tarpeen sekä **paikallisesti että systeemisesti käytettävien ibuprofeenin lääkemuojojen** osalta.

PRAC:n suosituksen arvioinnin perusteella tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä

(CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien ja suosituksen perusteiden kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ibuprofeenia, ibuprofeenilyysiiniä (ei käyttöaiheessa ductus arteriosus) ja ibuprofeeni/kofeiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että ibuprofeenia, ibuprofeenilyysiiniä (ei käyttöaiheessa ductus arteriosus) ja ibuprofeeni/kofeiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Paikallisesti käytettävät lääke muodot

Käyttö raskauden aikana - Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3

/.../

- viimeinen raskauskolmannes

- Kohta 4.6

[...] Raskaus

[Kauppanimi]-valmisteen paikallisesti käytettävien muotojen käytöstä raskauden aikana ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Vaikka systeeminen altistuminen on pienempää kuin suun kautta annettaessa, ei tiedetä, voiko paikallisesta annosta aiheutuva systeeminen altistuminen [kauppanimi]-valmisteele olla haitallista alkion/sikiölle. [Valmisteen nimi]-valmistetta ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmannen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos valmistetta käytetään, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä.

Kolmannen raskauskolmannen aikana prostaglandiinisyntetaasin estäjien, mukaan lukien [kauppanimi], systeeminen käyttö voi aiheuttaa sikiölle sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvaa toksisuutta ja munuaistoksisuutta. Raskauden loppuvaiheessa sekä äidillä että lapsella voi esiintyä pidentynyttä verenvuotoa aikaa ja synnytys voi viivästyä. Sen vuoksi [kauppanimi]-valmisteen käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmannen aikana (ks. kohta 4.3)

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat/käytät> [kauppanimi]-valmistetta

Älä käytä <valmiste>-valmistetta

jos olet raskauden viimeisellä kolmanneksella. Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

.../

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä [kauppanimi]-valmistetta, jos olet raskauden viimeisellä kolmanneksella. [Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää raskauden kuuden ensimmäisen kuukauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä ja lääkärin määräämää. Jos tarvitset hoitoa tänä aikana, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen ajan.

[Kauppanimi]-valmisteen suun kautta otettavat lääke muodot (esim. tabletit) voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömälle lapselle. Ei tiedetä, koskeeko sama riski myös [kauppanimi]-valmistetta, kun sitä käytetään iholle.

Mikäli valmistetiedot sisältävät jo samanlaiset tai tiukemmat ohjeet raskauden aikaisesta käytöstä, samanlaiset tai tiukemmat ohjeet pysyvät voimassa.

Mikäli valmistetiedot sisältävät ilmaisuja, jotka viittaavat siihen, että teratogeenisiä vaikutuksia tai oleellista systeemistä altistusta ei ole olemassa, kuten alla on kuvattu esimerkinomaisesti, tällainen teksti on poistettava (ks. alla):

~~Vaikka teratogeenisistä vaikutuksista ei ole olemassa merkkejä ja tarvittavia systeemisiä pitoisuuksia ei ole saavutettu, valmistetta ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana johtuen sen prostaglandiinisynteesiin kohdistuvasta vaikutuksesta.~~

Systeemiset lääke muodot

Kounisin oireyhtymä

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Sydämeen ja verisuoniin sekä aivoverenkiertoon kohdistuvat vaikutukset

(...)

Kounisin oireyhtymän tapauksia on raportoitu [kauppanimi]-hoitoa saaneilla potilailla. Kounisin oireyhtymän määritelmänä ovat sydämen ja verisuoniston oireet, jotka johtuvat allergisesta reaktiosta tai yliherkkyyssreaktiosta, johon liittyy sepevaltimoiden supistumista ja joka johtaa mahdollisesti sydäninfarktiin.

Kohta 4.8

Sydän

Kounisin oireyhtymä (esiintyvyys: *tuntematon*)

Pakkausseloste

Kohta 2, Varoitukset ja varotoimet

Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmiste]-valmistetta

Merkkejä allergisesta reaktiosta tähän lääkkeeseen, mukaan lukien hengitysvaikeuksia, kasvojen ja kaulan alueen turvotusta (angioedeema) ja rintakipua, on raportoitu ibuprofeenin käytön yhteydessä. Jos huomaat minkä tahansa näistä oireista, lopeta [kauppanimi]-valmisteen käyttö välittömästi ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai päivystykseen.

Kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset

Rintakipu, joka voi olla merkki mahdollisesta vakavasta allergisesta reaktiosta (Kounisin oireyhtymä)

Systeemisesti ja paikallisesti käytettävät lääke muodot

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

~~Vakavat ihoreaktiot~~ **Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset**

Tulehduskipulääkkeiden **Ibuprofeenin** käyttöön liittyviä käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita **vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia**, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, kuten mukaan lukien eksfoliatiivista dermatiittia, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), tai lääkeyliherkkysoireyhtymää (DRESS-oireyhtymää) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), **jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan** (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille

hoidon alkuvaiheissa. **Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt suurin osa tapauksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.** Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien tuotteiden yhteydessä.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu, ibuprofeenin käyttö on lopetettavakeskeytettävä heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (soveltuvin osin). ~~heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita~~

~~yliliherkkysoireita.~~

Kohta 4.8 [koskee myyntiluvan haltijoita, joilla on lueteltuna yksittäiset suositellut termit]

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin harvinainen	Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (mukaan lukien erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
Tuntematon	Lääkeyliherkkysoireyhtymä (DRESS-oireyhtymä) Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Pakkausseloste

Kohta 2 - Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <kauppanimi>-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet - Ole erityisen varovainen <kauppanimi>-valmisteen kanssa:

Vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeyliherkkysoireyhtymä (DRESS-oireyhtymä) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), on raportoitu <ibuprofeeni>hoidon yhteydessä. Lopeta <kauppanimi>-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos huomaat minkä tahansa näistä kohdassa 4 kuvatuista vakaviin ihoreaktioihin liittyvistä oireista.

Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset

Lopeta <ibuprofeenin> käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee mikä tahansa seuraavista oireista:

- punoittavia, ei koholla olevia, maalitaulun kaltaisia tai ympyränmuotoisia läiskiä kehossa, joissa on usein keskellä rakkula, ihon kuoriutumista, haavaumia suussa, kurkussa, nenässä, sukuelimissä ja silmissä. Näitä vakavia ihottumia [eksfoliatiivinen dermatiitti, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi] voi edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet.
- Laajalle levinnyt ihottuma, kuume ja suurentuneet imusolmukkeet (DRESS-oireyhtymä).

- **Punainen, laajalle levinnyt hilseilevä ihottuma, jossa on kyhmyjä ihon alla ja rakkuloita sekä kuumetta. Oireet ilmenevät yleensä hoidon aloittamisen kohdalla (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).**

Mikäli valmistetiedot sisältävät jo samanlaiset tai tiukemmat ohjeet vakavia ihoreaktioita koskien, samanlaiset tai tiukemmat ohjeet pysyvät voimassa.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Lokakuu 2023 CMDh-tapaaminen
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	26. marraskuuta 2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	25. tammikuuta 2024