

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'ibuprofène, le lysinate d'ibuprofène (non indiqué dans la persistance du canal artériel) et l'association ibuprofène/caféine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Les informations sur le produit des **formes pharmaceutiques topiques d'ibuprofène** doivent être mises à jour (rubriques 4.3 et 4.6 du RCP et la notice, en conséquence) pour mettre en évidence la contre-indication d'utilisation au cours du dernier trimestre de grossesse, ainsi que les recommandations pour éviter l'utilisation au cours du premier et du deuxième trimestre de grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité, et dans ce cas, l'indication d'utiliser la dose la plus faible possible et pour la durée de traitement la plus courte.

En ce qui concerne le **syndrome de Kounis**, au total 9 publications ont été identifiées (3 publiées pendant la période couverte par le PSUR) et 6 autres entre 2010 et 2020 (sans facteurs de confusion, et indiquant une relation de cause à effet entre la prise d'ibuprofène et l'apparition du syndrome de Kounis).

Compte tenu de tout ce qui précède, d'un total de 9 cas évocateurs et considérant que le syndrome de Kounis est une urgence médicale sous-diagnostiquée mettant en jeu le pronostic vital (et que les professionnels de santé et les patients bénéficieraient d'informations à ce sujet dans les informations sur le produit des **formulations systémiques d'ibuprofène**, étant donné qu'un traitement adéquat pourrait être instauré le plus tôt possible après l'apparition des premiers symptômes), les preuves disponibles sont jugées suffisantes pour établir une association causale entre le syndrome de Kounis et l'ibuprofène et pour justifier une mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP et de la notice, en conséquence.

En ce qui concerne les **réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)**, malgré l'absence de cas (peut-être en raison d'une sous-déclaration), le PRAC a estimé que les informations sur les produits topiques contenant de l'ibuprofène contiennent déjà une mise en garde du fait que des réactions systémiques (par exemple des lésions rénales) ne peuvent être exclues, même lorsque le produit est appliqué sur la peau. Il existe des preuves indirectes pour certains médicaments que le risque de syndrome d'hypersensibilité (DRESS) dépend de la dose, mais on ne sait pas si c'est également le cas pour l'ibuprofène. Par ailleurs, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) est une réaction indésirable à un médicament grave. La présentation clinique est hétérogène. Le temps de latence entre l'administration du médicament et l'apparition de la maladie est prolongé, généralement de deux à huit semaines. Le DRESS est considéré comme une réaction d'hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T. On estime qu'il survient chez 0,9 à 2 patients sur 100 000 par an, mais le risque de développer un DRESS varie d'un médicament à l'autre. Le médicament suspecté doit être arrêté immédiatement en cas de possibilité de DRESS. Cette mise en garde est très importante, en particulier dans le cas d'un médicament délivré sans ordonnance. Il est bien connu que les AINS, y compris l'ibuprofène, peuvent provoquer le DRESS. Il existe plusieurs rapports spontanés sur la formulation systémique, mais aussi quelques rapports sur la formulation topique. La faible fréquence de cet effet indésirable et la sous-déclaration peuvent expliquer le très faible nombre de rapports dans les bases de données de sécurité malgré son utilisation étendue. Par conséquent, par mesure de précaution, le PRAC a accepté d'inclure le DRESS dans les informations sur le produit des médicaments contenant de l'ibuprofène à usage topique. En outre, compte tenu de la ligne directrice relative aux SCAR et du fait que les événements liés aux SCAR sont déjà répertoriés dans la rubrique 4.8 du RCP de plusieurs titulaires d'AMM, alors que d'autres ont déjà mis à jour la rubrique 4.4, le PRAC a finalement conclu qu'une mise à jour des

informations sur le produit, conformément à la ligne directrice relative aux SCAR, est jugée nécessaire pour les **formulations topiques et systémiques de l'ibuprofène**.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'ibuprofène, au lysinate d'ibuprofène (non indiqué dans la persistance du canal artériel), à l'ibuprofène/caféine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'ibuprofène, du lysinate d'ibuprofène (non indiqué dans la persistance du canal artériel), de l'ibuprofène/caféine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande de modifier les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Formulations topiques

Utilisation pendant la grossesse -

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3

/.../

- troisième trimestre de la grossesse

- Rubrique 4.6

[...] Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de formes topiques de [nom du produit] chez la femme enceinte. Même si l'exposition systémique est plus faible par rapport à l'administration orale, on ne sait pas si l'exposition systémique au [nom du produit] après administration topique peut être nocive pour l'embryon/le fœtus. Pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, [nom du produit] ne doit pas être utilisé, sauf en cas d'absolue nécessité. En cas d'utilisation, la dose doit être maintenue la plus faible possible et la durée du traitement aussi courte que possible.

Au cours du troisième trimestre de grossesse, l'utilisation systémique d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, y compris [nom du produit], peut induire une toxicité cardiopulmonaire et rénale chez le fœtus. Un temps de saignement prolongé chez la mère et l'enfant peut survenir au terme de la grossesse et le travail peut être retardé. Par conséquent, [nom du produit] est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3).

Notice

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre / d'utiliser> [nom du produit]

N'utilisez pas <produit>

Si vous êtes dans les 3 derniers mois de grossesse. Grossesse, allaitement et fertilité

.../

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

N'utilisez pas [nom du produit] si vous êtes dans les 3 derniers mois de grossesse. Vous ne devez pas utiliser [nom du produit] pendant les 6 premiers mois de la grossesse à moins que cela ne soit absolument nécessaire et conseillé par votre médecin. Si un traitement est nécessaire au cours de cette période, il est recommandé de prendre la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible.

Les formes orales (par exemple les comprimés) de [nom du produit] peuvent avoir des effets indésirables sur votre bébé. On ne sait pas si le même risque s'applique à [nom du produit] lorsqu'il est utilisé sur la peau.

Dans le cas où les informations sur le produit incluent déjà un conseil similaire ou plus strict sur l'utilisation en cours de grossesse, le conseil similaire ou plus strict reste valable et doit être conservé.

Si les informations sur le produit contiennent des déclarations indiquant l'absence d'effets tératogènes ou d'exposition systémique pertinente, comme illustré ci-dessous, ce texte doit être supprimé (voir ci-dessous) :

~~Bien qu'il n'y ait aucune indication d'effets tératogènes et que les niveaux systémiques requis n'aient pas été atteints,~~ La préparation ne doit pas être utilisée pendant les deux premiers trimestres de grossesse en raison de son effet sur la synthèse des prostaglandines.

Formulations systémiques

Syndrome de Kounis

RCP

Rubrique 4.4

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

(...)

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par [nom du produit]. Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

Rubrique 4.8

Troubles cardiaques

Syndrome de Kounis (fréquence : *fréquence indéterminée*)

Notice

Rubrique 2, Avertissements et précautions

Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [produit]

Des signes de réaction allergique à ce médicament, y compris des problèmes respiratoires, un gonflement du visage et du cou (œdème de Quincke), des douleurs thoraciques ont été rapportés avec l'ibuprofène. Arrêtez immédiatement d'utiliser [nom du produit] et contactez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous remarquez l'un de ces signes.

Rubrique 4, Effets secondaires possibles

Douleur thoracique, qui peut être le signe d'une réaction allergique potentiellement grave appelée syndrome de Kounis

Formulations systémiques et topiques

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

RCP

Rubrique 4.4

~~Réactions cutanées sévères~~ **Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)**

~~Réactions cutanées sévères~~ **Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)**, dont certains ~~avec issue fatale, tels que~~ tels que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) **et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales**, ont été rapportés en relation **association** avec l'utilisation d'~~AINS~~**ibuprofène** (voir rubrique 4,8). ~~L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement,~~ **La plupart de ces réactions sont survenues au cours** le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, dans le ~~du~~ premier mois de traitement. Des cas de ~~pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)~~ ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène.

En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'ibuprofène doit être **immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant)**. L'ibuprofène devrait être arrêté dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Rubrique 4.8 [applicable aux titulaires d'AMM qui ont les produits énumérés]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique)
Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Notice

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser < nom du produit >
Avertissements et précautions - Soyez particulièrement prudent avec <nom du produit> :

Des réactions cutanées graves, y compris la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par l'<ibuprofène>. Arrêtez d'utiliser <nom du produit> et consultez immédiatement un médecin si vous notez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrites dans la rubrique 4.

Rubrique 4 – Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Arrêtez d'utiliser l'<ibuprofène> et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- **Tâches rougeâtres non surélevées, en forme de cibles ou de cercles, sur le tronc, souvent accompagnées de cloques centrales, d'une desquamation de la peau, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces graves rash cutanés peuvent être précédées par de la fièvre et des symptômes grippaux [dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique].**
- **Éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée et gonflement des ganglions lymphatiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité).**

- **Éruption cutanée généralisée rouge et squameuse avec des bosses sous la peau et des vésicules s'accompagnant de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement dès l'instauration du traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée).**

Dans le cas où les informations sur le produit incluent déjà un conseil similaire ou plus strict sur les SCAR, le conseil similaire ou plus strict reste valable et doit être conservé.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh en octobre 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	26 novembre 2023
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	25 janvier 2024