

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za ibuprofen, ibuprofen lizin (koji nemaju indikaciju *ductus arteriosus*), ibuprofen/kofein, znanstveni zaključci su sljedeći:

Potrebno je ažurirati informacije o lijeku za **topikalne farmaceutske oblike ibuprofena** (dijelove 4.3 i 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka te sukladno tome uputu o lijeku) kako bi se istaknule kontraindikacije za uporabu tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće, kao i preporuke za izbjegavanje uporabe tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako to nije izrazito nužno, a ako je, preporučuje se uporaba najmanje moguće doze tijekom najkraćeg mogućeg trajanja liječenja.

Kada je riječ o **Kounisovom sindromu**, identificirano je ukupno 9 publikacija, 3 objavljene tijekom razdoblja pokrivenog PSUR-om i ostalih 6 između 2010. i 2020. godine (bez zbunjujućih faktora i ukazujući na uzročno-posljedičnu vezu između uzimanja ibuprofena i nastupa Kounisovog sindroma). Razmotrivši sve gore navedeno, tj. ukupno 9 sugestivnih slučajeva, i uzimajući u obzir to da je Kounisov sindrom nedovoljno dijagnosticiran hitan medicinski slučaj opasan za život (a zdravstvenim radnicima i bolesnicima bi bile korisne informacije o tome u informacijama o lijeku za **sistemske formulacije ibuprofena**, s obzirom na to da se odgovarajuće liječenje može započeti što je prije moguće nakon pojave prvih simptoma), dostupni dokazi smatraju se dostatnim za utvrđivanje uzročno-posljedične veze između Kounisovog sindroma i ibuprofena i, sukladno tome, za opravdanje ažuriranja dijelova 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka te sukladno tome upute o lijeku.

Što se tiče **teških kožnih nuspojava (engl. severe cutaneous adverse reaction, SCAR)**, unatoč nedostatku slučajeva (možda zbog nedovoljnog broja prijava), PRAC smatra da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže ibuprofen za topikalnu primjenu već upozoravaju da se sistemske reakcije (npr. oštećenje bubrega) ne mogu isključiti čak ni kada se lijek nanosi na kožu. Postoje neizravni dokazi da za određene lijekove rizik od DRESS-a ovisi o dozi, ali nema informacija je li to slučaj i s ibuprofenom. S druge strane, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) predstavlja tešku nuspojavu na lijek. Klinička prezentacija je heterogena. Vrijeme između početka primjene lijeka i nastupa bolesti je dugo, obično između dva do osam tjedana. DRESS se smatra odgođenom reakcijom preosjetljivosti posredovanom T-stanicama. Procjenjuje se da se pojavljuje u 0,9 do 2 na 100 000 bolesnika godišnje, ali se rizik od razvoja DRESS-a razlikuje od lijeka do lijeka. Potrebno je odmah prekinuti uzimanje sumnjivog lijeka kada se pojavi mogućnost DRESS-a. Ovo upozorenje je vrlo važno, posebno u slučaju lijekova koji se izdaju bez recepta. Poznato je da NSAIL-i, uključujući ibuprofen, mogu uzrokovati pojavu DRESS-a. Postoji nekoliko spontanijih prijava za sistemske, ali nekoliko i za topikalne formulacije. Vrlo mali broj prijava u bazama podataka o sigurnosti primjene može se objasniti malom učestalosti ove nuspojave i nedovoljnim brojem prijava, unatoč širokoj uporabi lijeka. Stoga je PRAC pristao uključiti DRESS i u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže ibuprofen za topikalnu primjenu, kao mjeru predostrožnosti. Nadalje, uzimajući u obzir smjernice za SCAR i to da su događaji SCAR-a već navedeni u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka nekoliko nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet dok su neki drugi već ažurirali i dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka, PRAC je na kraju zaključio da se ažuriranja informacija o lijeku, usklađena sa smjernicama za SCAR, smatraju potrebnima i za **topikalne i za sistemske formulacije ibuprofena**.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima PRAC-a i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ibuprofen, ibuprofen lizin (koji nemaju indikaciju *ductus arteriosus*) i ibuprofen/kofein, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) ibuprofen, ibuprofen lizin (koji nemaju indikaciju *ductus arteriosus*) i ibuprofen/kofein nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Topikalne formulacije

Uporaba za vrijeme trudnoće – Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3

/.../

- treće tromjesečje trudnoće

- Dio 4.6

[...] Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni topikalnih oblika [naziv lijeka] tijekom trudnoće. Čak i ako je sistemska izloženost manja kada se uspoređi s oralnom primjenom, nije poznato može li sistemska izloženost [naziv lijeka] postignuta nakon topikalne primjene biti štetna za embrij/fetus. [Naziv lijeka] se ne smije primjenjivati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako to nije izrazito nužno. U slučaju da se primjenjuje, doza treba biti što je moguće manja, a trajanje liječenja što je moguće kraće.

Sistemska primjena inhibitora sintetaze prostaglandina, uključujući [naziv lijeka], tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može izazvati kardiopulmonalnu i renalnu toksičnost u fetusa. Na kraju trudnoće može doći do produljenog vremena krvarenja u majke i djeteta, a porod može biti odgođen. Iz tog razloga je [naziv lijeka] kontraindiciran tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.)

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego što <uzmete> [naziv lijeka]

Nemojte primjenjivati <lijek>

Ako ste u posljednja 3 mjeseca trudnoće.

Trudnoća, dojenje i plodnost

.../

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili namjeravate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte primjenjivati [naziv lijeka] ako ste u posljednja 3 mjeseca trudnoće. Tijekom prvih 6 mjeseci trudnoće ne smijete uzimati [naziv lijeka], osim ako to nije izrazito nužno i ako Vam to nije savjetovao liječnik. Ako Vam je potrebno liječenje tijekom tog razdoblja, potrebno je uzimati najmanju dozu najkraće moguće vrijeme.

Oralni oblici (npr. tablete) lijeka [naziv lijeka] mogu uzrokovati nuspojave u Vašeg nerođenog djeteta. Nije poznato odnosi li se isti rizik na lijek [naziv lijeka] kada se primjenjuje na koži.

U slučaju da informacije o lijeku već uključuju sličan ili stroži savjet o uporabi u trudnoći, sličan ili stroži savjet ostaje valjan i treba ga zadržati.

U slučaju da informacije o lijeku sadrže izjave koje ukazuju da nema teratogenih učinaka ili da nema

relevantne sistemske izloženosti, potrebno je izbrisati taj tekst (pogledajte u nastavku):

~~Iako nema indikacija o teratogenim učincima i nisu postignute potrebne sistemske razine, lijek se ne smije primjenjivati tijekom prve dvije trećine trudnoće zbog njegovog djelovanja na sintezu prostaglandina.~~

Sistemički pripravci

Kounisov sindrom

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

(...)

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih [naziv lijeka]. Kounisov sindrom je definiran kao kardiovaskularni simptomi koji su posljedica alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti povezane sa suženjem koronarnih arterija, a potencijalno dovode do infarkta miokarda.

Dio 4.8

Srčani poremećaji

Kounisov sindrom (učestalost: *nepoznato*)

Uputa o lijeku

Dio 2. Upozorenja i mjere opreza

Što morate znati prije nego što počnete uzimati [naziv lijeka]

Znakovi alergijske reakcije na ovaj lijek, uključujući probleme s disanjem, oticanje područja lica i vrata (angioedem) te bol u prsnoj koži prijavljeni su s ibuprofenom. Odmah prestanite uzimati [naziv lijeka] i potražite liječničku ili hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od navedenih znakova.

Dio 4. Moguće nuspojave

Bol u prsnoj koži koji može biti znak potencijalno ozbiljne alergijske reakcije koja se zove Kounisov sindrom

Sistemske i topikalne formulacije

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

~~Teške kožne reakcije~~ **Teške kožne nuspojave (SCAR)**

~~Teške kožne reakcije~~ **Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), i reakciju na lijekove praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne za život ili**

smrtonosne, prijavljene su **povezano** s primjenom NSAID-a **ibuprofena** (vidjeti dio 4.8). Najveći rizik pojave ovih simptoma je na početku liječenja. Većina ovih reakcija pojavila se unutar a reakcije su u većini slučajeva nastupile tijekom prvog mjeseca. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu ibuprofena i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Dio 4.8 [primjenjivo na nositelje odobrenja koji imaju navedene pojedinačne preporučene pojmove]

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
Nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Uputa o lijeku

Dio 2. – Što trebate znati prije nego što počnete uzimati < naziv lijeka >

Upozorenja i mjere opreza – Budite posebno oprezni s < naziv lijeka >:

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući ekfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) prijavljene su povezano s liječenjem <ibuprofenom>. Odmah prestanite uzimati < naziv lijeka > i potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4.

Dio 4 – Moguće nuspojave

Prestanite uzimati <ibuprofen> i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crvenkaste mrlje na trupu u ravnini kože, u obliku mete ili kružnog oblika, često s mjehurićima u središtu, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima može prethoditi vrućica i simptomi slični gripi [ekfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza].
- Rašireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (DRESS sindrom).
- Crveni, ljuskasti široko rasprostranjen osip s izbočinama ispod kože i mjehurićima praćen vrućicom. Ovi simptomi se uobičajeno pojavljuju na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza).

U slučaju da informacije o lijeku već sadrže sličan ili stroži savjet za SCAR, sličan ili stroži savjet ostaje valjan i treba ga zadržati.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	26. studenog 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	25. siječnja 2024.