

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit
érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az ibuprofénre, ibuprofén-lizinre (kivéve a nyitott patent ductus arteriosus indikációt) és ibuprofén/koffeinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A **topicalis ibuprofén-tartalmú gyógyszerek** kísérőiratait frissíteni kell (az alkalmazási előírás 4.3 és 4.6 pontját, és ennek megfelelően a betegtájékoztatót), hogy kiemelésre kerüljön a terhesség utolsó trimeszterében történő alkalmazás ellenjavallata, valamint a terhesség első és második trimeszterében történő alkalmazás elkerülésére (kivéve, ha egyértelműen szükséges, és ha igen, a lehető legkisebb dózist kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig) vonatkozó ajánlások.

A **Kounis-szindrómára** vonatkozóan összesen kilenc publikációt azonosítottak (három jelent meg az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés által lefedett időszakban), és további hatot 2010 és 2020 között (zavaró tényezők nélküli, az ibuprofén szedése és a Kounis-szindróma kialakulása közötti ok-okozati összefüggésre következtető publikációk).

A fentieket figyelembe véve, tekintettel az összesen kilenc szuggesztív esetre, és figyelembe véve, hogy a Kounis-szindróma egy aluldiagnosztizált, életveszélyes orvosi vészhelyzet (és az egészségügyi szakemberek és a betegek számára előnyök lennének az **szisztémás ibuprofén-tartalmú gyógyszerek** kísérőirataiban szereplő információk erről, mivel a megfelelő kezelést az első tünetek megjelenése után a lehető leghamarabb el lehet kezdeni), a rendelkezésre álló bizonyítékok elegendőnek tekinthetők a Kounis-szindróma kialakulása és az ibuprofén alkalmazása közötti ok-okozati összefüggés megállapításához, és ennek megfelelően indokolt az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontjának, valamint a betegtájékoztatónak a frissítése.

A **bőrt érintő, súlyos mellékhatásokra (SCAR)** vonatkozóan az esetek hiánya ellenére (talán az aluljelentés miatt), a PRAC úgy vélte, hogy a topicalis ibuprofén-tartalmú gyógyszerek kísérőiratai már figyelmeztetnek arra, hogy a szisztémás reakciók (pl. vesekárosodás) még akkor sem zárhatók ki, amikor a készítményt a bőrön alkalmazzák. Közvetett bizonyíték van arra, hogy bizonyos gyógyszerek esetében a DRESS kockázata dóziszfüggő, de nincs információ arról, hogy ez az ibuprofén esetében is így van-e. Másrészt az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) súlyos gyógyszer mellékhatás. A klinikai megjelenés heterogén. A gyógyszer alkalmazásának elkezdése után a betegség kialakulása késleltetett (jellemzően kettő és nyolc hét közötti). A DRESS T-sejt-mediált késleltetett túlérzékenységi reakcióként jellemezhető. Becslések szerint 100 000 betegből évente 0,9-2-nél fordul elő, de az DRESS kialakulásának kockázata gyógyszerenként változó. A reakciót feltételezetten kiváltó gyógyszer alkalmazását azonnal le kell állítani, ha felmerül a DRESS lehetősége. Ez a figyelmeztetés nagyon fontos, különösen vény nélkül kapható gyógyszerek esetében. Köztudott, hogy az NSAID-ok, beleértve az ibuprofént is, DRESS-t okozhatnak. Számos spontán jelentés történt szisztémás készítményekről, de néhány topicalis készítményről is. A gyógyszer mellékhatás alacsony gyakorisága és az aluljelentés magyarázhatja a biztonsági adatbázisokban szereplő jelentések nagyon alacsony számát, annak ellenére, hogy széles körben alkalmazzák. Ezért elővigyázatossági intézkedésként a PRAC egyetértett azzal, hogy a DRESS feltüntetésre kerüljön a topicalisan alkalmazott ibuprofén-tartalmú gyógyszerek kísérőirataiban is. Továbbá, figyelembe véve a bőrt érintő, súlyos mellékhatásokra vonatkozó iránymutatást, és tekintve, hogy bőrt érintő, súlyos mellékhatások eseményei már szerepelnek több forgalombahozatali engedély-jogosult alkalmazási előírásának 4.8 pontjában, míg mások már frissítették a 4.4 pontot is, végül a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kísérőirat frissítései – a bőrt érintő, súlyos mellékhatásokra vonatkozó iránymutatással összhangban – **mind a topicalis, mind pedig a szisztémás ibuprofén készítmények** esetén szükségesnek tekintendők.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ibuprofénre, ibuprofén-lizinre (kivéve a nyitott ductus arteriosus indikációt) és az ibuprofén/koffeinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy, hogy az ibuprofén, ibuprofén-lizin (kivéve a nyitott ductus arteriosus indikációt) és az ibuprofén/koffein hatóanyag(oka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Topicalis készítmények

Terhesség alatti alkalmazás **Alkalmazási előírás**

- 4.3 pont

/.../

- terhesség harmadik trimesztere

- 4.6 pont

[...] Terhesség

Nincsenek klinikai adatok a(z) [gyógyszer neve] topicalis gyógyszerformáinak terhesség alatti alkalmazásáról. Még ha a szisztémás expozíció alacsonyabb is, mint az orális alkalmazásnál, nem ismert, hogy a topicalis alkalmazás után elért szisztémás [gyógyszer neve]-expozíció káros lehet-e az embrióra/magzatra. A terhesség első és második trimeszterében a(z) [gyógyszer neve] alkalmazása nem javasolt, hacsak nem feltétlenül szükséges. Alkalmazása esetén a lehető legkisebb dózist kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig.

A terhesség harmadik trimeszterében a prosztaglandin-szintetáz-gátlók, köztük a(z) [gyógyszer neve] szisztémás alkalmazása szív- és tüdő- és vesetoxicitást okozhat a magzatban. A terhesség végén mind az anyánál, mind a gyermeknél a vérzési idő meghosszabbodását okozhatja, és a szülés elhúzódhat. Ezért a(z) [gyógyszer neve] ellenjavallt a terhesség utolsó trimeszterében (lásd 4.3 pont).

Betegájékoztató

2. pont Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] <szedése/alkalmazása> előtt

Ne alkalmazza a <gyógyszer neve>-t

Ha terhessége utolsó 3 hónapjában van

Terhesség, szoptatás és termékenység

/.../

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhessége utolsó 3 hónapjában semmiképp ne alkalmazza a(z) [gyógyszer neve]-t. Ne alkalmazza a(z) [gyógyszer neve]-t a terhesség első 6 hónapjában sem, kivéve, ha feltétlenül szükséges és orvosa ezt tanácsolta. Ha kezelésre van szüksége ebben az időszakban, a lehető legkisebb adagot kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig.

A(z) [gyógyszer neve] szájon át szedhető gyógyszerformái (például tableta) káros hatással lehetnek a magzatra. Nem ismert, hogy fennáll-e ugyanez a kockázat a külsőleg alkalmazott [gyógyszer neve] esetében.

Abban az esetben, ha a kísérőirat már tartalmaz hasonló vagy szigorúbb tanácsot a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozóan, a hasonló vagy szigorúbb tanács továbbra is érvényben marad, és továbbra is fenn kell maradnia.

Abban az esetben, ha a kísérőirat olyan kijelentéseket tartalmaz, amelyek szerint nem áll fenn teratogén hatás, vagy nincs releváns szisztémás expozíció, amint az alább látható, ezt a szöveget törölni kell (lásd alább):

Bár nincs teratogén hatásra utaló jel, és a szükséges szisztémás szintet sem érték el, a készítmény alkalmazása nem javasolt a terhesség első két harmadában a prosztaglandin-szintézisre gyakorolt hatása miatt.

Szisztémás készítmények

Kounis-szindróma

Alkalmazási előírás

4.4 pont

Cardiovascularis és cerebrovascularis hatások

(...)

Kounis-szindróma eseteit jelentették [gyógyszer neve]-val/-vel kezelt betegeknél. A Kounis-szindróma a koszorúerek összehúzódásával járó allergiás vagy túlérzékenységi reakció következtében kialakuló cardiovascularis tünetcsoport, amely myocardialis infarctust okozhat.

4.8 pont

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Kounis-szindróma (gyakoriság: *nem ismert*)

Betegtájékoztató

2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések rész

Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] alkalmazása előtt

A gyógyszerrel szembeni allergiás reakció jeleit – beleértve a légzési problémákat, az arc és a torok duzzanatát (angioödéma) és a mellkasi fájdalmat – jelentették az ibuprofén alkalmazásával kapcsolatban. Azonnal hagyja abba a(z) [gyógyszer neve] alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához vagy sürgősségi osztályhoz, ha ezen jelek bármelyikét észleli.

4. pont, Lehetséges mellékhatások

gyakorisága nem ismert

Mellkasi fájdalom, ami a Kounis-szindróma nevű, esetenként súlyos allergiás reakció jele lehet

Szisztémás és topicalis készítmények

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (SCAR)

Alkalmazási előírás

4.4 pont

Súlyos bőrreakciók **Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (SCAR)**

Az NSAID-ok **ibuprofén** alkalmazásával kapcsolatban **összefüggésben bőrt érintő, súlyos** (esetenként halálhoz vezető) **bőrreakciókról mellékhatásokról** számoltak be, például **köztük** exfoliatív dermatitisről, erythema multiforméről, Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN), és-eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) **és** akut generalizált exanthemás pustulosisról (AGEP), **amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek is lehetnek** (lásd 4.8 pont). Úgy tűnik, hogy a terápia korai szakaszában a legnagyobb az ilyen reakciók kockázata, az **Az** esetek többségében a reakció a kezelés első hónapjában lép **ett** fel. Az ibuprofént tartalmazó gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatosan akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) előfordulásáról számoltak be.

Az ibuprofén alkalmazását fel kell függeszteni olyan jelek és tünetek első jelentkezésekor, mint a bőrkiütés, nyálkahártya-elváltozások vagy a túlérzékenységre utaló bármely egyéb tünet **Amennyiben ilyen reakciók kialakulására utaló jeleket vagy tüneteket észlelnek, az ibuprofén-kezelést azonnal le kell állítani, és (amennyiben klinikailag megfelelő) mérlegelni kell másik terápiás lehetőség alkalmazását.**

4.8 pont [azon forgalomba hozatali engedélyek jogosultjaira vonatkozik, akik esetében a felsorolt egyéni preferált kifejezések már szerepelnek az alkalmazási előírásban]

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritka	<u>Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (SCAR) (beleértve az erythema multiformét, az exfoliatív dermatitist, a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxicus epidermalis necrolyst is)</u>
Nem ismert	<u>Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma)</u> <u>Akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP)</u>

Betegtájékoztató

2. pont – Tudnivalók a(z) <gyógyszer neve> alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések – A <gyógyszer neve> fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat, köztük exfoliatív dermatitist, eritéma multiformét, Stevens–Johnson-szindrómát, toxikus epidermális nekrolízist, eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS-szindróma) és akut generalizált exanthemás pustulózist (AGEP) jelentettek az ibuprofén alkalmazásával kapcsolatban. Hagyja abba a(z) <gyógyszer neve> alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett bőrt érintő, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos, 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.

4. pont – Lehetséges mellékhatások

Hagyja abba az <ibuprofén> alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- A törzsön megjelenő vörös, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös, közepén gyakran hólyagos foltok; bőrhámlás; fekélyképződés a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemeken. Ezeknek a súlyos bőrkiütéseknek a megjelenését megelőzheti láz vagy influenzaszerű tünetek fellépése (exfoliatív dermatitisz, eritéma multiforme, Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis).**
- Kiterjedt bőrkiütések, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma).**

- **Bőr alatti dudorokkal és hólyagokkal járó vörös, pikkelyes, kiterjedt bőrkiütések, amelyeket láz kísér. A tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek (akut generalizált exantémás pusztulózis).**

Abban az esetben, ha a kísérőirat már tartalmaz hasonló vagy szigorúbb tanácsot a bőrt érintő, súlyos mellékhatásokra vonatkozóan, a hasonló vagy szigorúbb tanács továbbra is érvényben marad, és továbbra is fenn kell maradnia.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. októberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. november 26.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2024. január 25.