

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir íbúprófen, íbúprófenlýsín (ekki með ábendingu fyrir opna slagæðarás), íbúprófen/koffín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Lyfjaupplýsingar fyrir **lyfjaform af íbúprófeni til staðbundinnar notkunar** þarf að uppfæra (Samantekt á eiginleikum lyfs, kaflar 4.3, 4.6 og fylgiseðil í samræmi við það) til að undirstrika frábendingar fyrir notkun á síðasta þriðjungi meðgöngu, ásamt tilmælum um að forðast notkun á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu, nema brýna nauðsyn beri til, og að nota lægsta mögulega skammt í eins stuttan meðferðartíma og hægt er ef lyfið er notað.

Með tilliti til **Kounis-heilkennis**, hefur alls verið greint frá því í 9 birtum heimildum (3 birtar á PSUR-tímabilinu) og 6 öðrum á árunum 2010 til 2020 (án truflandi þátta og sem bentu til orsakasambands á milli inntöku íbúprófens og upphafs Kounis-heilkennis).

Eftir að metið ofangreind atriði, í ljósi þess að það eru samtals 9 tilvik sem benda til þess, og með tilliti til þess að Kounis-heilkenni er vangreint og lífshættulegt bráðatilvik (og heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar myndu njóta góðs af því að þetta koma fram í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir **altæk lyfjaform af íbúprófeni**, þar sem hægt væri að hefja fullnægjandi meðferð eins fljótt og auðið er eftir að fyrstu einkennum koma fram), eru fyrirliggjandi upplýsingar taldar fullnægjandi til að sýna fram á orsakatengsl á milli Kounis-heilkennis og íbúprófens og réttlæta uppfærslu á samantekt á eiginleikum lyfs í köflum 4.4, 4.8 og fylgiseðill, í samræmi við það.

Varðandi **alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR)**, þrátt fyrir skort á tilvikum (hugsanlega vegna þess að ekki er greint nægilega oft frá tilvikum) taldi PRAC að upplýsingar um vörur til staðbundinnar notkunar innihaldi þegar viðvörðun um að ekki sé hægt að útiloka altæk viðbrögð (t.d. nýrnaskemmdir) jafnvel þó lyfið sé borið á húðina. Það eru óbeinar vísendingar um að hættan á lyfjaútbrotum með eósinfíklageri og altækum einkennum (DRESS) fyrir tiltekin lyf sé skammtaháð en engar upplýsingar liggja fyrir um hvort það eigi við um íbúprófen líka. Aftur á móti teljast lyfjaútbrot með eósinfíklageri og altækum einkennum (DRESS) alvarleg aukaverkun. Klínísk einkenni eru misleit. Tíminn frá upphafi lyfjanotkunar og þar til sjúkdómurinn kemur fram er vanalega á bilinu tvær til átta vikur. DRESS er talið vera T-frumumiðluð seinkun á ofnæmisviðbrögðum. Áætlað er að það komi fram hjá 0,9 til 2 af hverjum 100.000 sjúklingum á ári en hættan á DRESS er breytileg á milli lyfja. Ef mögulegt er að um tilvik DRESS sé að ræða, skal tafarlaust stöðva notkun þess lyfs sem grunað er að valdi því. Þessi viðvörðun er afar mikilvæg, sérstaklega ef um er að ræða lyf sem eru ekki lyfseðilsskyld. Það er vel þekkt að bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs), þ.m.t. íbúprófen, geta valdið DRESS. Það eru nokkrar tilkynningar eftir markaðssetningu fyrir altæk lyfjaform en einnig nokkrar fyrir staðbundin lyfjaform. Lág tíðni þessarar aukaverkana og vegna þess að ekki er greint nægilega oft frá tilvikum kann að skýra af hverju það eru svona fáar tilkynningar í öryggisgagnagrunnum þrátt fyrir útbreidda notkun. Því hefur PRAC samþykkt, sem varúðarráðstöfun, að láta einnig fylgja með upplýsingar um DRESS einnig fylgja með í lyfjaupplýsingum fyrir vörur til staðbundinnar notkunar sem innihalda íbúprófen. Ennfremur, að teknu tilliti til SCAR viðmiðunarreglna og með tilliti til þess að SCAR tilvik eru þegar skráð í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs hjá nokkrum markaðsleyfishafum á meðan aðrir hafa þegar einnig uppfært kafla 4.4, komst PRAC endanlega að þeirri niðurstöðu að uppfærslur á lyfjaupplýsingum, í samræmi við viðmiðunarreglur fyrir SCAR, væru nauðsynlegar, jafnt fyrir **staðbundin og altæk lyfjaform íbúprófens**.

Eftir að hafa yfirfarið tilmæli PRAC, er CMDh sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC og forsendum fyrir tilmælum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir íbúprófen, íbúprófenlýsín (ekki með ábendingu fyrir opna slagæðarás), íbúprófen/koffín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda íbúprófen, íbúprófen lýsín (ekki með ábendingu fyrir opna slagæðarás), íbúprófen koffín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar

CMDh mælist til þess að skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna verði breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Staðbundin lyfjaform

Notkun á meðgöngu -

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.3

/.../

- síðasti þriðjungur meðgöngu

- Kafli 4.6

[...] Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um staðbundna notkun [heiti lyfs] á meðgöngu. Jafnvel þótt altæk útsetning sé minni í samanburði við inntöku, er ekki vitað hvort sú altæka útsetning fyrir [heiti lyfs] sem næst eftir staðbundna notkun sé skaðleg fósturvísi/fóstri. Á fyrsta og öðrum þriðjungum meðgöngu á ekki að nota [heiti lyfs] nema brýna nauðsyn beri til. Ef notað þá skal hafa skammtinn eins lítinn og lengd meðferðar eins stutta og hægt er.

Í síðasta þriðjungum meðgöngu getur altæk notkun lyfja sem hamla nýmyndun prostaglandína, þar með talið [heiti lyfs], valdið eiturveikunum á hjarta og lungum og nýrum fóstura. Í lok meðgöngu getur það valdið langvarandi blæðingartíma, jafnt hjá móður og barni og tafið fæðingarhríðir. Því má ekki nota [heiti lyfs] á síðasta þriðjungum meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Fylgiseðill

Kafli 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Ekki má nota <vöru>

Ef þú ert á síðustu 3 mánuðum meðgöngu. Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

.../

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki nota [heiti lyfs] ef þú ert á síðustu 3 mánuðum meðgöngu. Ekki skal nota [heiti lyfs] á fyrstu 6 mánuðum meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og læknirinn hafi ráðlagt það. Ef þú þarft að meðferð að halda á þessu tímabili, skal hafa skammtinn eins lítinn og lengd meðferðar eins stutta og hægt er.

Lyfjaform til inntöku (þ.e.a.s. töflur) af [heiti lyfs] geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum. Ekki er vitað hvort sama áhætta eigi við um [heiti lyfs] þegar það er notað á húð.

Ef lyfjaupplýsingarnar innihalda þegar svipaðar eða strangari ráðleggingar um notkun á meðgöngu, þá gilda svipaðar eða strangari ráðleggingar og ættu að vera áfram óbreyttar.

Ef lyfjaupplýsingarnar innihalda fullyrðingar sem gefa til kynna engin vansköpunaráhrif eða enga viðeigandi altæka útsetningu, eins og gefið er dæmi um hér að neðan, skal eyða þessum texta (sjá neðangreint):

Þrátt fyrir að engar vísbendingar séu um vansköpunaráhrif og tilskilin altæk gildi hafi ekki náðst, ætti ekki að nota efnið á fyrstu tveim þriðju hlutum meðgöngu vegna áhrifa þess á nýmyndun prostaglandína.

Altæk lyfjaform

Kounis-heilkenni

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kaflí 4.4

Áhrif á hjarta- og æðakerfi og heilaæðar

(...)

Greint hefur verið frá tilvikum Kounis-heilkennis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með [heiti lyfs]. Kounis-heilkenni hefur verið skilgreint sem einkenni í hjarta- og æðakerfi í kjölfar ofnæmisviðbragða sem tengjast samdrætti kransæða og getur hugsanlega leitt til hjartadreps.

Kaflí 4.8

Hjartakvillar

Kounis-heilkenni (tíðni: *Tíðni ekki þekkt*)

Fylgiseðill

Kaflí 2, Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en byrjað er að nota [lyf]

Greint hefur verið frá einkennum ofnæmisviðbragða við þessu lyfi (íbúprófeni), þ.m.t. öndunarerfiðleikum, þrota í andliti og hálsi (ofsabjúgur) og brjóstverk. Hættu strax að nota [heiti lyfs] og hafðu tafarlaust samband við lækinn eða neyðarþjónustu ef vart verður einhverra þessara einkenna.

Kaflí 4, Hugsanlegar aukaverkanir

Brjóstverkur, sem getur verið merki um hugsanleg alvarleg ofnæmisviðbrögð sem kallast Kounis-heilkenni

Altæk og staðbundin lyfjaform

Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kaflí 4.4

Alvarleg viðbrögð í húð **Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR)**

Alvarleg viðbrögð í húð, **Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR)**, sem stundum geta verið banvæn, svo sem flagningshúðbólga (exfoliative dermatitis), regnbogaroðasótt, stevens-johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), og lyfjaútbrot með eosínfíklageri og altækum einkennum (DRESS-heilkenni), **og** bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum (acute generalized exanthematous pustulosis - AGEP), **sem geta verið lífshættulegt eða banvæn**, hefur verið tilkynnt í tengslum við notkun á bólguvæðandi gigtarlyfjum (NSAID) **íbúprófeni** (sjá kafla 4.8). Hættan á að slík viðbrögð komi fram er mest við upphaf meðferðar, **en flest þessara viðbragða komu fram innan** meirihluti tilvika átti sér stað í fyrsta mánuði. Tilkynnt hefur verið um bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum (acute generalized exanthematous pustulosis) í tengslum við lyf sem innihalda íbúprófen.

Ef merki og einkenni um þessi viðbrögð koma fram ætti tafarlaust að hætta stöðva notkun íbúprófs og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á). Við fyrstu merki og einkenni alvarlegra viðbragða í húð, svo sem útbrot, sár í slímhúð eða önnur merki um ofnæmi.

Kaflí 4.8 [á við um markaðsleyfishafa sem eru með stök lyfjahugtök skráð]

Húð og undirhúð

Koma örsjaldan fyrir	Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR) (þ.m.t. regnbogaroðasótt, flagningshúðbólga (exfoliative dermatitis), stevens-johnson heilkenni og húðþekjudrepslos)
Tíðni ekki þekkt	Lyfjaútbrot með eósíníklageri og altækum einkennum (DRESS-heilkenni): Bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum (acute generalized exanthematous pustulosis - AGEP)

Fylgiseðill

Kaflí 2 - Áður en byrjað er að nota <heiti lyfs>

Varnaðarorð og varúðarreglur - gæta skal sérstakrar varúðar við notkun: <heiti lyfs>:

Greint hefur verið frá alvarlegum viðbrögðum í húð, þar með talið flagningshúðbólgu (exfoliative dermatitis); regnbogaroðasótt; stevens-johnson heilkenni; húðþekjudrepslos; lyfjaútbrot með eósíníklageri og altækum einkennum (DRESS); bráðum, dreifðum húðútbrotum með vilsublöðrum (acute generalized exanthematous pustulosis - AGEP) í tengslum við meðferð með <íbúprófen>. Hættu að nota <heiti lyfs> og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður einhverra þeirra einkenna sem tengjast þeim alvarlegu viðbrögðum í húð sem lýst er í kafla 4.

Kaflí 4 – Hugsanlegar aukaverkanir

Hættu að nota <íbúprófen> og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður einhverra eftirfarandi einkenna:

- **rauðleitir óupphleyptir, blettir á bók sem eru hringlaga eða líkjast skotmarki, gjarnan ásamt miðlægum blöðrum, húðflögnun og sárum í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Undanfari þessara alvarlegu húðútbrot getur verið hiti og flensulík einkenni [flagningshúðbólga (exfoliative dermatitis), regnbogaroðasótt, stevens-johnson heilkenni, húðþekjudrepslos].**
- **Útbreidd útbrot, hár líkamshiti og stækkaðir eitlar (DRESS-heilkenni).**
- **Rauð, hreistruð og útbreidd útbrot með hnúðum undir húðinni og blöðrum ásamt hita. Einkennin koma vanalega fram við upphaf meðferðar (bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum).**

Ef lyfjaupplýsingarnar innihalda þegar svipaðar eða strangari ráðleggingar um SCAR þá gilda svipaðar eða strangari ráðleggingar og ættu að vera áfram óbreyttar.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Október 2023 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	sunnudagur, 26. nóvember 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	fimmtudagur, 25. janúar 2024