

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e)
autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per ibuprofene, ibuprofene lisina (non indicato per il dotto arterioso), ibuprofene/cafeina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Le informazioni sul medicinale delle **forme farmaceutiche topiche di ibuprofene** devono essere aggiornate di conseguenza (paragrafi 4.3, 4.6 del RCP e foglio illustrativo) per evidenziare la controindicazione all'uso durante l'ultimo trimestre di gravidanza, nonché le raccomandazioni di evitare l'uso durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, se non in caso di assoluta necessità, e in tal caso di utilizzare la dose più bassa possibile e per la durata di trattamento più breve.

Per quanto riguarda la **sindrome di Kounis**, cumulativamente, sono state identificate in totale 9 pubblicazioni (3 pubblicate durante il periodo di copertura dello PSUR) e altre 6 tra il 2010 e il 2020 (senza confondenti e che indicano una relazione causale tra l'assunzione di ibuprofene e l'insorgenza della sindrome di Kounis).

Considerato tutto quanto sopra, dato un totale di 9 casi suggestivi, e considerando che la sindrome di Kounis è un'emergenza medica pericolosa per la vita sotto-diagnosticata (e che gli operatori sanitari e i pazienti trarrebbero beneficio dalle informazioni in merito contenute nelle informazioni sul medicinale delle **formulazioni sistemiche di ibuprofene**, poiché un trattamento adeguato potrebbe essere iniziato il prima possibile dopo l'insorgenza dei primi sintomi), l'evidenza disponibile è considerata sufficiente per stabilire un nesso causale tra la sindrome di Kounis e ibuprofene e per giustificare i relativi aggiornamenti al RCP paragrafi 4.4, 4.8 e al foglio illustrativo di conseguenza.

Per quanto riguarda le **reazioni avverse cutanee severe (SCAR, Severe Cutaneous Adverse Reactions)**, nonostante la mancanza di casi (forse a causa di una sotto-segnalazione), il PRAC ha ritenuto che le informazioni sul medicinale dei medicinali topici contenenti ibuprofene avvertono già che non si possono escludere reazioni sistemiche (ad esempio danno renale) anche quando il prodotto viene applicato sulla pelle. Esiste un'evidenza indiretta che il rischio di DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) per alcuni farmaci sia dose-dipendente, ma non ci sono informazioni che sia così anche per ibuprofene. D'altra parte, la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) è una reazione avversa da farmaci severa. La presentazione clinica è eterogenea. La latenza tra l'inizio della terapia e l'esordio della malattia è prolungata, tipicamente tra le due e le otto settimane. La DRESS è considerata una reazione di ipersensibilità ritardata mediata dalle cellule T. Si stima che si verifichi in 0,9-2 pazienti su 100 000 all'anno, ma il rischio di sviluppare la DRESS varia da farmaco a farmaco. Quando si presenta la possibilità di una DRESS, il farmaco sospetto deve essere interrotto immediatamente. Questa avvertenza è molto importante soprattutto nel caso di un medicinale non soggetto a prescrizione medica. È noto che i FANS, incluso ibuprofene, possono causare la DRESS. Ci sono diverse segnalazioni spontanee sulla formulazione sistemica, ma anche alcune sulla formulazione topica. La bassa frequenza di questa reazione avversa da farmaci (*adverse drug reaction*, ADR) e la sotto-segnalazione possono spiegare il numero molto basso di segnalazioni nei database di sicurezza, nonostante il loro ampio utilizzo. Pertanto, come misura precauzionale, il PRAC ha accettato di includere la DRESS anche nelle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti ibuprofene per uso topico. Inoltre, tenendo conto della linea guida per le SCAR, e considerando che gli eventi di SCAR sono già elencati nel paragrafo 4.8 del RCP di diversi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (mentre altri hanno già aggiornato anche il paragrafo 4.4), il PRAC ha concluso in definitiva

che gli aggiornamenti delle informazioni sul medicinale, in linea con la linea guida SCAR, sono ritenuti necessari sia per le **formulazioni topiche che per quelle sistemiche di ibuprofene**.

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ibuprofene, ibuprofene lisina (non indicato per il dotto arterioso) e ibuprofene/cafeina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ibuprofene, ibuprofene lisina (non indicato per il dotto arterioso) e ibuprofene/cafeina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i) autorizzato(i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Formulazioni topiche

Uso in gravidanza -

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3

/.../

- terzo trimestre di gravidanza

- Paragrafo 4.6

[...] Gravidanza

Non esistono dati clinici relativi all'uso delle forme topiche di [nome del prodotto] durante la gravidanza. Anche se l'esposizione sistemica è inferiore rispetto alla somministrazione orale, non è noto se l'esposizione sistemica a [nome del prodotto] raggiunta dopo la somministrazione topica possa essere dannosa per un embrione/feto. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, [nome del prodotto] non deve essere utilizzato se non in caso di assoluta necessità. Se utilizzato, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, l'uso sistemico degli inibitori della sintesi delle prostaglandine, compreso [nome del prodotto], può indurre tossicità cardiopolmonare e renale nel feto. Alla fine della gravidanza può verificarsi un tempo di sanguinamento prolungato, sia nella madre che nel bambino, e il travaglio può essere ritardato. Pertanto, [nome del prodotto] è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere/usare> [nome del prodotto]:

Non usi <prodotto>

Se è negli ultimi 3 mesi di gravidanza. Gravidanza, allattamento e fertilità

.../

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non usi [nome del prodotto] se è negli ultimi 3 mesi di gravidanza. [nome del prodotto] non deve essere usato nei primi 6 mesi di gravidanza se non chiaramente necessario e su indicazione del medico. In caso di necessità di trattamento durante tale periodo, deve essere usata la dose più bassa per il tempo più breve possibile.

Le forme orali (ad esempio, compresse) di [nome del prodotto] possono causare effetti avversi nel nascituro. Non è noto se lo stesso rischio si presenti con [nome del prodotto] quando viene utilizzato sulla pelle.

Nel caso in cui le informazioni sul prodotto contengano già consigli simili o più rigorosi sull'uso in gravidanza, detti consigli restano validi e devono rimanere presenti.

Nel caso in cui le informazioni sul prodotto contengano affermazioni che indicano l'assenza di effetti teratogeni o di esposizione sistemica rilevante, come esemplificato di seguito, questo testo deve essere cancellato (vedere di seguito):

~~Sebbene non vi siano indicazioni di effetti teratogeni e non siano stati raggiunti i livelli sistemici richiesti, il preparato non deve essere utilizzato durante i primi due terzi della gravidanza a causa del suo effetto sulla sintesi delle prostaglandine.~~

Formulazioni sistemiche

Sindrome di Kounis

RCP

Paragrafo 4.4

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

(...)

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con [nome del prodotto]. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari ad una reazione allergica o di ipersensibilità-associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico.

Paragrafo 4.8

Patologie cardiache

Sindrome di Kounis (frequenza: *non nota*)

Foglio illustrativo

Paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni

Cosa deve sapere prima di prendere [prodotto]

Con ibuprofene sono stati segnalati segni di una reazione allergica a questo medicinale, inclusi problemi respiratori, gonfiore della regione del viso e del collo (angioedema) e dolore al petto. Interrompa immediatamente [nome del prodotto] e contatti immediatamente il medico o il servizio di emergenza sanitaria se nota uno di questi segni.

Paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati

Dolore al petto, che può essere un segno di una reazione allergica potenzialmente grave chiamata sindrome di Kounis

Formulazioni sistemiche e topiche

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

RCP

Paragrafo 4.4

~~Reazioni cutanee gravi~~ **Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)**

~~Reazioni cutanee gravi,~~ **Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)**, alcune con esito fatale, come inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi

epidermica tossica (TEN), e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), **che possono essere pericolosi per la vita o fatali**, sono stati segnalati in ~~relazione~~ **associazione** all'uso di ~~FANS~~ **ibuprofene** (vedere paragrafo 4.8). ~~Il rischio che si verifichino tali reazioni è maggiore all'inizio del trattamento.~~ **La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro** nella maggior parte dei casi **durante il primo mese**. ~~È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) in relazione ai prodotti contenenti ibuprofene.~~

Se compaiono segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, ibuprofene deve essere ~~sospeso~~ **interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi)**. ~~alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee gravi, come eruzioni cutanee, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.~~

Paragrafo 4.8 [applicabile ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che hanno i singoli PT elencati]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)
Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di usare <[prodotto] >

Avvertenze e precauzioni - Faccia particolare attenzione con <nome del prodotto>:

In associazione al trattamento con <ibuprofene> sono state segnalate reazioni cutanee gravi tra cui dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). Smetta di usare <nome del prodotto> e contatti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste reazioni cutanee gravi descritte nel paragrafo 4.

Paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati

Smetta di usare <ibuprofene> e consulti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- **macchie rossastre non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari sul tronco, spesso con vescicole centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali [dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica].**
- **Eruzione cutanea diffusa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (sindrome DRESS).**
- **Eruzione cutanea diffusa, rossa e squamosa, con protuberanze sotto la pelle e vescicole, accompagnata da febbre. I sintomi compaiono solitamente all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata).**

Nel caso in cui le informazioni sul prodotto contengano già consigli simili o più rigorosi sulle SCARS, detti consigli restano validi e devono rimanere presenti.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	26/11/2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	25/01/2024