

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto ibuprofeno, ibuprofeno lizino (neindikuotas *ductus arteriosus* atveju), ibuprofeno ir (arba) kofeino, periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Reikia atnaujinti **vietiškai vartojamų ibuprofeno farmacinių formų** preparato informacinius dokumentus (atitinkamai preparato charakteristikų santraukos 4.3, 4.6 skyrius ir pakuotės lapelį), kad būtų pabrėžta kontraindikacija vartoti vaistinį preparatą paskutinį nėštumo trimestrą, taip pat rekomendacijos vengti vartoti vaistinį preparatą pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrą, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina, ir, jei taip, vartoti mažiausią įmanomą dozę ir kuo trumpesnę gydymo laikotarpį.

Kalbant apie **Kounio sindromą**, iš viso buvo nustatytos 9 publikacijos (3 iš jų paskelbtos *PASP* laikotarpiu), o kitos 6 – 2010–2020 m. (be iškraipiančiųjų veiksnių ir nurodantys priežastinį ryšį tarp ibuprofeno vartojimo ir Kounis sindromo atsiradimo).

Įvertinus visa tai, kas išdėstyta aukščiau, atsižvelgiant į 9 įtariamus atvejus ir į tai, kad Kounis sindromas yra nepakankamai diagnozuota gyvybei pavojinga skubios medicininės pagalbos reikalaujanti būklė (o sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams būtų naudinga, jei **sisteminį ibuprofeno vaistinių preparatų** informacijoje būtų pateikta informacija apie tai, nes tinkamas gydymas galėtų būti pradėtas kuo anksčiau po pirmųjų simptomų pasireiškimo), manoma, kad turimų įrodymų pakanka, kad būtų galima nustatyti priežastinį ryšį tarp Kounis sindromo ir ibuprofeno ir kad būtų pagrįstai atnaujintas vaistinio preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir pakuotės lapelis, atitinkamai.

Dėl **sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR)**, nepaisant to, kad tokių atvejų nebuvo (galbūt dėl to, kad apie juos nepranešta), *PRAC* laikėsi nuomonės, kad vietiškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno, informaciniuose dokumentuose jau įspėjama, kad negalima atmesti sisteminių reakcijų (pvz., inkstų pažeidimo) galimybės, net jei vaistinis preparatas vartojamas ant odos. Yra netiesioginių įrodymų, kad tam tikrų vaistinių preparatų *VRESS* rizika priklauso nuo dozės, tačiau nėra informacijos, ar taip yra ir ibuprofeno atveju. Kita vertus, vaistinio preparato reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*VRESS*) yra sunki nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą. Klinikinė raiška heterogeniška. Laikotarpis nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios iki ligos pasireiškimo užsitęsia, paprastai nuo dviejų iki aštuonių savaičių. *VRESS* laikoma T ląstelių sukelta uždelsta padidėjusio jautrumo reakcija. Apskaičiuota, kad ji pasireiškia 0,9–2 iš 100 000 pacientų per metus, tačiau *VRESS* išsivystymo rizika skiriasi priklausomai nuo vaistinio preparato. Atsiradus *VRESS* galimybei, įtariamo vaistinio preparato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Šis įspėjimas yra labai svarbus, ypač nereceptinių vaistinių preparatų atveju. Gera žinoma, kad nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (*NVNU*), įskaitant ibuprofeną, gali sukelti *VRESS*. Yra keletas spontaninių pranešimų apie sisteminio poveikio vaistinius preparatus, tačiau yra ir keletas pranešimų apie vietinio poveikio vaistinius preparatus. Mažas šio nepageidaujamo poveikio dažnumas ir nepakankamas pranešimas apie jį gali paaiškinti labai mažą pranešimų skaičių saugos duomenų bazėse, nepaisant to, kad šis vaistinis preparatas plačiai vartojamas. Todėl, kaip atsargumo priemonę, *PRAC* sutiko įtraukti *VRESS* ir į vietiškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno, charakteristikų santrauką. Be to, atsižvelgdamas į *SNOR* gaires ir į tai, kad *SNOR* įvykiai jau yra išvardyti kelių registruotojų vaistinio preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje, o kai kurie kiti registruotojai taip pat jau atnaujino ir 4.4 skyrių, *PRAC* galiausiai padarė išvadą, kad preparato charakteristikų santraukos atnaujinimai, suderinti su *SNOR* gairėmis, yra būtini tiek **vietinio poveikio, tiek sisteminiams ibuprofeno preparatams**.

Išnagrinėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir

decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] sutinka su bendrosiomis *PRAC* išvadomis ir rekomendacijos motyvais.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl ibuprofeno, ibuprofeno lizino (neindikuotas *ductus arteriosus* atveju), ibuprofeno ir (arba) kofeino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaisto (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ibuprofeno, ibuprofeno lizino (neindikuotas *ductus arteriosus* atveju), ibuprofeno ir (arba) kofeino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Vietinio poveikio preparatai

Vartojimas nėštumo metu –

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius

/.../

- trečiasis nėštumo trimestras

- 4.6 skyrius

[...] Nėštumas

Klinikinių duomenų apie vietinio poveikio [vaistinio preparato pavadinimas] formų vartojimą nėštumo metu nėra. Net jei sisteminis poveikis yra mažesnis nei vartojant per burną, nežinoma, ar sisteminis [vaistinio preparato pavadinimas] poveikis, pasiektas po vietinio vartojimo, gali būti kenksmingas embrionui ir (arba) vaisiui. Pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrą [vaistinio preparato pavadinimas] neturėtų būti vartojamas, nebent tai būtų neabejotinai būtina. Jei vartojama, dozė turi būti kuo mažesnė, o gydymo trukmė – kuo trumpesnė.

Trečiojo nėštumo trimestro metu sisteminis prostaglandinų sintezės inhibitorių, įskaitant [vaistinio preparato pavadinimas], vartojimas gali sukelti toksinį poveikį vaisiaus širdžiai ir plaučiams bei inkstams. Nėštumo pabaigoje gali pailgėti motinos ir vaiko kraujavimas, o gimdymas gali užsitęsti. Todėl [vaistinio preparato pavadinimas] draudžiama vartoti paskutinio nėštumo trimestro metu (žr. 4.3 skyrių)

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Ką reikia žinoti prieš vartojant [vaistinio preparato pavadinimas]

Nevartokite <produktas>

Jei esate nėščia paskutinius 3 nėštumo mėnesius. Nėštumas, žindymas ir vaisingumas

.../

Jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdama vartoti šį vaistą.

Nevartokite [vaistinio preparato pavadinimas] paskutinius 3 nėštumo mėnesius. Pirmuosius 6 nėštumo mėnesius negalima vartoti [vaistinio preparato pavadinimas], nebent tai yra būtina ir tai rekomendavo gydytojas. Jei šiuo laikotarpiu Jums reikalingas gydymas, reikia vartoti mažiausią dozę trumpiausią įmanomą laiką.

Geriamosios [vaistinio preparato pavadinimas] formos (pvz., tabletės) gali sukelti nepageidaujama poveikį Jūsų negimusiam kūdikiui. Nežinoma, ar tokį pat pavojų kelia ir [vaistinio preparato pavadinimas], kai jis naudojamas ant odos.

Jeigu preparato charakteristikų santraukoje jau pateiktas panašus arba griežtesnis patarimas dėl vartojimo nėštumo metu, panašus arba griežtesnis patarimas lieka galioti ir turėtų likti galioti.

Jeigu preparato charakteristikų santraukoje yra teiginių, nurodančių, kad nėra teratogeninio poveikio arba

nėra atitinkamo sisteminio poveikio, kaip nurodyta toliau, šis tekstas turėtų būti išbrauktas (žr. toliau):

Nors nėra teratogeninio poveikio požymių ir reikiamos sisteminės koncentracijos nepasiektos, preparato negalima vartoti per pirmuosius du nėštumo trimestrus dėl jo poveikio prostaglandinų sintezei.

Sisteminės formuluotės

Kounis sindromas

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Poveikis širdžiai ir kraujagyslėms bei smegenų kraujotakai

(...)

Pacientams, gydytiems [vaistinio preparato pavadinimas], buvo pranešta apie Kounis sindromo atvejus. Kounis sindromas apibrėžiamas kaip antriniai širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai, atsirandantys dėl alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos-, susijusios su vainikinių arterijų susiaurėjimu ir galinčios sukelti miokardo infarktą.

4.8 skyrius

Širdies sutrikimai

Kounis sindromas (dažnis: *Nežinomas*)

Pakuotės lapelis

2 skyrius, „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“

Ką reikia žinoti prieš vartojant [produktas]

Buvo pranešta apie alerginės reakcijos į šį vaistą požymius, įskaitant kvėpavimo sutrikimus, veido ir kaklo srities patinimą (angioneurozinę edemą), krūtinės skausmą. Pastebėję bet kurį iš šių požymių, nedelsdami nutraukite [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba greitosios medicinos pagalbos tarnybą.

4 skyrius, „Galimas šalutinis poveikis“

Krūtinės skausmas, kuris gali būti galimai sunkios alerginės reakcijos, vadinamos Kounis sindromu, požymis

Sisteminiai ir vietiniai vaistiniai preparatai

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

~~Sunkios odos reakcijos~~ **Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)**

~~Sunkios odos reakcijos~~, **Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)**, iš kurių kai kurios gali baigtis mirtimi, pavyzdžiui, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, daugiaformę eritemą, Stivenso-Džonsono sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), ir vaistinio preparato reakcija su eozinofilija ir

sisteminiais simptomais (VRESS sindromą), **ir** ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), **kuri gali būti pavojinga gyvybei arba mirtina**, buvo pastebėta susijusi su NVNU **ibuprofeno** vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Tokių reakcijų atsiradimo rizika didžiausia gydymo pradžioje, **Dauguma šių reakcijų pasireiškė per daugiausia atvejų įvyko per pirmąjį mėnesį. Gauta pranešimų apie ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), susijusią su ibuprofeno turinčiais produktais.**

Jeigu atsiranda šių reakcijų požymių ir simptomų, ibuprofeno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti **nedelsiant nutraukti ir apsvarstyti alternatyvų gydymą (jei reikia).** atsiradus pirmiesiems sunkių odos reakcijų požymiams ir simptomams, tokiems kaip odos išbėrimas, gleivinės pažeidimai ar bet koks kitas padidėjusio jautrumo požymis.

4.8 skirsnis [taikoma registruotojams, kurie turi išvardytus individualius PT]

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai retas	Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR) (įskaitant daugiaformę eritemą, eksfoliacinį dermatitą, Stivenso-Džonsono sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę)
Nežinomas	Vaistinio preparato reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS) Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Pakuotės lapelis

2 skyrius – Ką reikia žinoti prieš naudojant < vaistinio preparato pavadinimą >

Ispėjimai ir atsargumo priemonės – Ypač atsargiai elkitės su <vaistinio preparato pavadinimas>:

Gydant <ibuprofenu> buvo pranešta apie sunkias odos reakcijas, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, daugiaformę eritemą, Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, vaistinio preparato reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS), ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP). Jei pastebėjote bet kurį iš 4 skyriuje aprašytų sunkių odos reakcijų simptomų, nutraukite <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

4 skyrius - Galimas šalutinis poveikis

Nustokite vartoti <ibuprofeną> ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų simptomų:

- rausvos neiškilusios į taikinį panašios ar apskritos dėmės (centre dažnai atsiranda pūslė) liemens srityje, odos lupimasis, burnos, gerklės (ryklės), nosies, lytinių organų ir akių išopėjimas. Prieš tokį sunkų odos išbėrimą gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai [eksfoliacini dermatitas, daugiaformė eritema, Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė].
- Išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (VRESS sindromas).
- Išplitęs odos išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbeliais po oda ir pūslėmis, kartu pasireiškiant karščiavimui. Simptomai paprastai pasireiškia pradėjus gydymą (ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė).

Jeigu preparato charakteristikų santraukoje jau pateiktas panašus arba griežtesnis patarimas dėl SNOR, panašus arba griežtesnis patarimas lieka galioti ir turėtų likti galioti.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i> :	2023 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2023 m. lapkričio 26 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas):	2024 m. sausio 25 d.