

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ibuprofēna, ibuprofēna lizīna (nav indicēts *ductus arteriosus* gadījumā) un ibuprofēna/kofeīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Jāatjaunina **ibuprofēna lokāli lietojamo zāļu formu** zāļu informācija (attiecīgi zāļu apraksta 4.3., 4.6. apakšpunkts un lietošanas instrukcija), lai uzsvērtu kontrindikāciju lietošanai pēdējā grūtniecības trimestrī, kā arī ieteikumus izvairīties no lietošanas pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, un, ja tā, tad lietotajai devai jābūt pēc iespējas mazākai, bet ārstēšanas ilgumam – pēc iespējas īsākam.

Attiecībā uz **Kounis sindromu** kopumā ir identificētas 9 publikācijas (3 ir publicētas periodā par šo PADZ) un vēl 6, kas publicētas laikā no 2010. līdz 2020. gadam (bez jaucējfaktoriem un norāda uz cēlošsakarību starp ibuprofēna lietošanu un Kounis sindroma rašanos).

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, kopumā 9 apstiprinošus gadījumus, un ņemot vērā, ka Kounis sindroms ir nepietiekami diagnosticēts, dzīvībai bīstams, neatliekams medicīniskais stāvoklis (un gan veselības aprūpes speciālistiem, gan pacientiem būtu ieguvums no informācijas, kas norādīta ibuprofēna **sistēmiskai lietošanai paredzēto zāļu informācijā**, jo atbilstošu ārstēšanu varētu uzsākt iespējami drīz pēc pirmo simptomu rašanās), pieejamie pierādījumi tiek uzskatīti par pietiekamiem, lai noteiktu cēlošsakarību starp Kounis sindromu un ibuprofēnu, kā arī pamatotu zāļu apraksta 4.4., 4.8. apakšpunktu un lietošanas instrukcijas atjauninājumus.

Attiecībā uz **smagām nevēlamām ādas blakusparādībām (severe cutaneous adverse reactions - SCARs)**, neraugoties uz gadījumu trūkumu (iespējams, nepietiekamas ziņošanas dēļ), PRAC uzskatīja, ka lokāli lietojamo ibuprofēnu saturošu zāļu informācija jau brīdina, ka nevar izslēgt sistēmiskas reakcijas (piemēram, nieru bojājumus) pat tad, ja zāles tiek lietotas uz ādas. Ir netieši pierādījumi, ka zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) risks noteiktām zālēm ir atkarīgs no devas, taču nav informācijas, vai tas attiecas arī uz ibuprofēnu. No otras puses, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ir smaga zāļu izraisīta nevēlama blakusparādība. Klīniskā izpausme nav viendabīga. Latentais periods starp zāļu lietošanas uzsākšanu un slimības sākumu ir ilgstošs, parasti no divām līdz astoņām nedēļām. DRESS sindroms tiek uzskatīts par T šūnu mediētu aizkavētu paaugstinātas jutības reakciju. Tiek lēsts, ka tā rodas 0,9 līdz 2 no 100 000 pacientu gadā, bet DRESS attīstības risks atšķiras atkarībā no zālēm. Ja ir aizdomas par DRESS iespējamību, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šis brīdinājums ir ļoti svarīgs, it īpaši, ja runa ir par bezrecepšu zālēm. Ir labi zināms, ka nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp ibuprofēns, var izraisīt DRESS. Ir vairāki spontāni ziņojumi par sistēmisku zāļu formu, bet ir arī daži par lokālo zāļu formu. Šīs nevēlamās blakusparādības retā sastopamība un nepietiekama ziņošana var izskaidrot ļoti mazo ziņojumu skaitu drošuma datu bāzēs, neskatoties uz to plašo lietošanu. Tāpēc PRAC piesardzības nolūkos piekrita iekļaut DRESS arī lokāli lietojamo ibuprofēnu saturošu zāļu informācijā. Turklāt, ņemot vērā SCARs vadlīniju un to, ka SCARs notikumi jau ir uzskaitīti vairāku zāļu aprakstu 4.8. apakšpunktā, bet daži citi reģistrācijas apliecības īpašnieki jau ir atjauninājuši arī 4.4. apakšpunktu, PRAC secināja, ka zāļu informācijas atjauninājumi, kas saskaņoti ar SCARs vadlīniju, ir uzskatāmi par nepieciešamiem gan **ibuprofēna lokālajām, gan sistēmiskajām zāļu formām**.

Pēc PRAC ieteikuma izskatīšanas humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ibuprofēnu, ibuprofēna lizīnu (nav indicēts *ductus arteriosus* gadījumā) un ibuprofēnu/kofeīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur ibuprofēnu, ibuprofēna lizīnu (nav indicēts *ductus arteriosus* gadījumā) un ibuprofēnu/kofeīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Lokāli lietojamās zāļu formas

Lietošana grūtniecības laikā -

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

/.../

- grūtniecības trešais trimestris

- 4.6. apakšpunkts

[...] Grūtniecība

Nav klinisko datu par [zāļu nosaukums] lokālo zāļu formu lietošanu grūtniecības laikā. Pat ja sistēmiskā iedarbība ir mazāka, salīdzinot ar perorālu lietošanu, nav zināms, vai sistēmiskā [zāļu nosaukums] iedarbība, kas sasniegta pēc lokālas lietošanas, var būt kaitīga embrijam/auglim. Grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī [zāļu nosaukums] nevajadzētu lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja zāles tiek lietotas, devai jābūt pēc iespējas mazākai, bet ārstēšanas ilgumam pēc iespējas īsākam.

Grūtniecības trešajā trimestrī prostaglandīnu sintēzes inhibitoru, tostarp [zāļu nosaukums], sistēmiska lietošana var izraisīt kardiopulmonālu un nieru toksicitāti auglim. Grūtniecības beigās gan mātei, gan bērnam var pagarināties asinošanas laiks un dzemdības var aizkavēties. Tādēļ [zāļu nosaukums] ir kontrindicēts grūtniecības pēdējā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. punkts Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] <lietošanas>

Nelietojiet <zāles> šādos gadījumos:

grūtniecības pēdējo trīs mēnešu laikā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

.../

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet [zāļu nosaukums] grūtniecības pēdējos trīs mēnešos. Jums nevajadzētu lietot [zāļu nosaukums] grūtniecības pirmajos sešos mēnešos, ja vien tas nav absolūti nepieciešams un to nav ieteicis ārsts. Ja šajā periodā Jums nepieciešama ārstēšana, devai ir jābūt pēc iespējas mazākai un ārstēšanas ilgumam pēc iespējas īsākam.

[Zāļu nosaukums] iekšķīgi lietojamās zāļu formas (piemēram, tabletes) var izraisīt nevēlamu ietekmi uz Jūsu nedzimušo bērnu. Nav zināms, vai tieši šāds risks attiecas uz [zāļu nosaukums], ja to lieto uz ādas.

Ja zāļu informācijā jau ir iekļauts līdzīgs vai striktāks ieteikums par lietošanu grūtniecības laikā, līdzīgais vai striktais ieteikums paliek spēkā un nemainās.

Ja zāļu informācijā ir apgalvojumi, kas norāda, ka nav teratogēnas iedarbības vai nav attiecīgas sistēmiskas iedarbības, kā norādīts turpmāk, šis teksts ir jādzēš (skatiet zemāk):

~~Lai gan nav datu par teratogēnu iedarbību un nav sasniegts nepieciešamais sistēmiskais līmenis, zāles nedrīkst lietot pirmajos divos grūtniecības trimestros, jo tas ietekmē prostaglandīnu sintēzi.~~

Sistēmiskās zāļu formas

Kounis sindroms

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmu un cerebrovaskulāro sistēmu

(...)

Ir ziņots par Kounis sindroma gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar [zāļu nosaukums]. Kounis sindroms ir definēts kā kardiovaskulāri simptomi sekundāri alerģiskai vai paaugstinātas jutības reakcijai, kas saistīti ar koronāro artēriju sašaurināšanos un var izraisīt miokarda infarktu.

4.8. apakšpunkts

Sirds funkcijas traucējumi

Kounis sindroms (biežums: *nav zināms*)

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kas Jums jāzina pirms [zāles] lietošanas

Lietojot ibuprofēnu, ir ziņots par alerģiskas reakcijas pazīmēm pret šīm zālēm, tostarp elpošanas traucējumiem, sejas un kakla zonas pietūkumu (angioedēma), sāpēm krūtīs. Nekavējoties pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un sazinieties ar ārstu, vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja novērojat kādu no šīm pazīmēm.

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Sāpes krūtīs, kas var liecināt par potenciāli nopietnu alerģisku reakciju, ko sauc par Kounis sindromu

Sistēmiskās un lokālās zāļu formas

Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Smagas ādas reakcijas **Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs)**

Smagas ādas reakcijas vienlaikus ar **Saistībā** ar NPL **ibuprofēna** lietošanu ir ziņots par **smagām nevēlamām ādas blakusparādībām (severe cutaneous adverse reactions - SCARsS)**, dažas ar letālu iznākumu, piemēram, tostarp eksfoliatīvu dermatītu, daudzformu eritēmu, Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) **un** akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP), **kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla** (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem lielāks šo reakciju risks ir terapijas kursa sākumā, **Lielākā daļa šo reakciju radās** jo šādas reakcijas vairumā gadījumu radušās pirmajā terapijas mēnesī pirmajā mēnesī. Saistībā ar ibuprofēnu saturošām zālēm ir ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP).

Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, ibuprofēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc **jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (ja nepieciešams)**.- parādīties pirmajām smagām ādas reakcijām raksturīgām pazīmēm un simptomiem, piemēram, ādas izsitumiem, gļotādas bojājumiem vai jebkurām citām paaugstinātas jutības pazīmēm.

4.8. apakšpunkts [attiecas uz reģistrācijas apliecības īpašniekiem, kuriem ir uzskaitīti individuālie ieteiktie termiņi]

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti	Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs) (tostarp daudzformu eritēma, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze)
Nav zināms	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP)

Lietošanas instrukcija

2. punkts - Kas Jums jāzina pirms < zāļu nosaukums > lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā -<Zāļu nosaukums> lietošanas laikā īpašu uzmanību pievēršiet:

Saistībā ar <ibuprofēna> lietošanu ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp eksfoliatīvu dermatītu, daudzformu eritēmu, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP). Nekavējoties pārtrauciet <zāļu nosaukums> lietošanu un meklējiet medicīnisko palīdzību, ja novērojat kādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām.

4. punkts – Iespējamās blakusparādības

Nekavējoties pārtrauciet lietot <zāļu nosaukums> un meklējiet medicīnisko palīdzību, ja novērojat kādu no šādiem simptomiem:

- sarkanīgi, līdzēni, mērķim līdzīgi vai apļveida plankumi uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šādu nopietnu ādas izsitumu parādīšanās, var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi [eksfoliatīvs dermatīts, daudzformu eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze];**
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms).**

- **sarkani, zvīņaini un plaši izsitumi ar izciļņiem zem ādas un pūslīšiem, un vienlaikus drudzis. Šādi simptomi parasti rodas ārstēšanas sākumā (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze).**

Ja zāļu informācijā jau ir iekļauts līdzīgs vai striktāks ieteikums par SCARs, līdzīgais vai striktākais ieteikums paliek spēkā un nemainās.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2023. gada oktobris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2023. gada 26. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2024. gada 25. janvāris