

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ibuprofen, ibuprofen lysine (mhux indikat f'ductus arteriosus), ibuprofen / kafeina, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

L-informazzjoni dwar il-prodott tal-**forom farmaċewtiċi topiċi ta' ibuprofen** għandha tiġi aġġornata (fl-SmPC f'sezzjoni 4.3, 4.6 u fil-Fuljett ta' Tagħrif, kif xieraq) biex tiġi enfasizzata l-kontraindikazzjoni għall-użu fl-aħħar trimestru tat-tqala, kif ukoll rakkomandazzjonijiet biex jiġi evitat l-użu matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala, sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar, u jekk iva biex tintuża l-aktar doża baxxa possibbli, u għall-iqsar tul tat-trattament.

Fir-rigward tas-**sindrome ta' Kounis**, b'mod kumulattiv, ġew identifikati total ta' 9 pubblikazzjonijiet (3 ppubblikati matul il-perjodu li jkopri l-PSUR u 6 oħra bejn l-2010 u l-2020 (mingħajr elementi ta' tfixkil, u li jindikaw relazzjoni kawżali bejn it-teħid ta' ibuprofen u l-bidu tas-sindrome ta' Kounis)).

Wara li ġie kkunsidrat kulma tniżżel hawn fuq, minħabba total ta' 9 każijiet sugġestivi, u meta wiehed iqis li s-sindrome ta' Kounis huwa emerġenza medika ta' theddida għall-ħajja li ma jiġix iddijanostikat biżżejjed (u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti kieku jibbenefikaw minn informazzjoni fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' **formulazzjonijiet sistemiċi ta' ibuprofen** dwar dan, peress li t-trattament adegwat jista' jinbeda kemm jista' jkun malajr wara li jfegġu l-ewwel sintomi), l-evidenza disponibbli hija meqjusa biżżejjed biex tiġi stabbilita assoċjazzjoni kawżali bejn is-sindrome ta' Kounis u ibuprofen u biex jiġi ġġustifikat li jsiru aġġornamenti fl-SmPC f'sezzjoni 4.4, 4.8 u l-fuljett ta' tagħrif, kif xieraq.

Rigward ir-**reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, severe cutaneous adverse reactions)**, minkejja n-nuqqas ta' każijiet (possibbilment minħabba nuqqas ta' rappurtar), il-PRAC ikkunsidra li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti topiċi li fihom ibuprofen diġà twissi li ma jistgħux jiġu esklużi reazzjonijiet sistemiċi (eż. ħsara lill-fwied) anki meta l-prodott jiġi applikat fuq il-ġilda. Hemm evidenza indiretta li r-riskju ta' DRESS għal ċerti mediċini huwa dipendenti fuq id-doża iżda m'hemm l-ebda informazzjoni dwar jekk dan huwiex il-każ anki għal ibuprofen. Instant, reazzjoni għall-mediċina b'eożinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) hija reazzjoni avversa severa għall-mediċina. Il-preżentazzjoni klinika hija eteroġena. Hemm żmien twil bejn meta tinbeda l-mediċina u meta tibda l-marda, tipikament bejn ġimagħtejn u tmien ġimgħat. DRESS hija meqjusa bħala reazzjoni ta' sensittività eċċessiva tardiva medjata miċ-ċelluli T. Hija stmata li sseħħ f'bejn 0.9 u 2 minn kull 100 000 pazjent fis-sena iżda r-riskju li wiehed jiżviluppa DRESS ivarja bejn mediċina u oħra. Il-mediċina ssuspettata għandha titwaqqaf immedjatament meta tfeġġ il-possibbiltà ta' DRESS. Din it-twissija hija importanti ħafna speċjalment fil-każ ta' mediċina li tingħata mingħajr riċetta. Huwa magħruf sew li l-NSAIDs, inkluż ibuprofen, jistgħu jikkawżaw DRESS. Kien hemm diversi rapporti spontanji dwar il-formulazzjoni sistemika iżda wkoll xi ftit dwar il-formulazzjoni topika. Il-frekwenza baxxa ta' din l-ADR u l-ammont baxx ta' rappurtar jistgħu joffru spjegazzjoni għan-numru baxx ħafna ta' rapporti fil-bażijiet tad-data dwar is-sigurtà, minkejja li l-mediċina hija użata b'mod estensiv. Għalhekk, bħala miżura ta' prekawzjoni, il-PRAC qabel li DRESS għandha tiġi inkluża wkoll mal-PI ta' prodotti mediċinali li fihom ibuprofen li jintużaw b'mod topiku. Barra minn hekk, meta titqies il-linja gwida dwar SCARs, u meta jitqies li l-avvenimenti ta' SCARs diġà huma elenkati f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' diversi MAHs filwaqt li wħud oħrajn diġà aġġornaw ukoll sezzjoni 4.4, fl-aħħar mill-aħħar il-PRAC ikkonkluda li huwa meqjus neċessarju li jsiru aġġornamenti fil-PI, b'mod allinjat mal-linja gwida dwar SCARs, kemm għall-**formulazzjonijiet topiċi kif ukoll għal dawk sistemiċi ta' ibuprofen**.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet ġenerali magħmula mill-PRAC u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ibuprofen, ibuprofen lysine (mhux indikat f'ductus arteriosus), ibuprofen / kafeina s-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom ibuprofen, ibuprofen lysine (mhux indikat f'ductus arteriosus), ibuprofen / kafeina mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq
livell nazzjonali**

Formulazzjonijiet topiċi

Użu waqt it-tqala -

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.3

/.../

- it-tielet trimestru tat-tqala

- Sezzjoni 4.6

[...] Tqala

M'hemm l-ebda data klinika dwar l-użu ta' forom topiċi ta' [isem tal-prodott] waqt it-tqala. Anki jekk l-esponiment sistemiku jkun aktar baxx meta mqabbel mal-ġhoti orali, mhux magħruf jekk l-esponiment sistemiku għal [isem tal-prodott] li jintlaħaq wara l-ġhoti topiku jistax ikun ta' ħsara għal embriju/fetu. Matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala, [isem tal-prodott] m'għandux jintuża sakemm dan ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk jintuża, id-doża għandha tinżamm kemm jista' jkun baxxa u t-tul tat-trattament għandu jkun kemm jista' jkun qasir.

Matul it-tielet trimestru tat-tqala, l-użu sistemiku ta' inibituri ta' prostaglandin synthetase inkluż [isem tal-prodott] jista' jinduci tossiċità kardjopulmonari u tal-kliwi fil-fetu. Fi tmiem it-tqala, jista' jkun hemm fsada għal ħin twil kemm fl-omm kif ukoll fit-tarbija, u l-ħlas jista' jiġi ttardjat. Għalhekk, [isem tal-prodott] huwa kontraindikata matul l-aħħar trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.3)

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2. X'għandek tkun taf qabel ma <tieħu><tuża> [isem tal-prodott]

Tużax <produtt>

Jekk tinsab fl-aħħar 3 xhur tat-tqala. Tqala, treddiġ u fertilità

.../

Jekk inti tgħala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tgħala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispjazzar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Tużax [isem tal-prodott] jekk tinsab fl-aħħar 3 xhur tat-tqala. M'għandekx tuża [isem tal-prodott] matul l-ewwel 6 xhur tat-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar u rrakkomandat mit-tabib tiegħek. Jekk tkun teħtieġ trattament matul dan il-perjodu, għandha tintuża l-aktar doża baxxa għall-iqsar żmien possibbli.

Il-forom orali (eż. pilloli) ta' [isem tal-prodott] jistgħu jikkawżaw effetti avversi fit-tarbija fil-ġuf tiegħek. Mhuwiex magħruf jekk l-istess riskju japplikax għal [isem tal-prodott] meta jintuża fuq il-ġilda.

Jekk l-informazzjoni dwar il-prodott diġà tinkludi parir simili jew aktar strett dwar l-użu waqt it-tqala, il-parir simili jew aktar strett jibqa' validu u għandu jinżamm.

Jekk l-informazzjoni dwar il-prodott fiha dikjarazzjonijiet li jindikaw li ma hemm l-ebda effett teratoġeniku jew esponiment sistemiku rilevanti, kif muri fl-eżempju hawn taħt, dan it-test għandu jiġi jithassar (jekk jogħġbok ara hawn taħt):

Għalkemm ma hemm l-ebda indikazzjoni ta' effetti teratoġeniċi u l-livelli sistemici meħtieġa ma ntlax, il-preparazzjoni m'għandhiex tintuża matul l-ewwel żewġ terzi tat-tqala minhabba l-effetti tagħha fuq is-sintesi ta' prostaglandin.

Formulazzjonijiet sistemici

Sindrome ta' Kounis

SmPC

Sezzjoni 4.4

Effetti kardjovaskulari u ċerebrovaskulari

(...)

Gew irrappurtati każijiet tas-sindrome ta' Kounis f'pazjenti ttrattati b'[isem tal-prodott]. Is-sindrome ta' Kounis għe ddefinit bħala sintomi kardjovaskulari sekondarji għal reazzjoni allergika jew ta' sensitività eċċessiva assoċjata mal-kostrizzjoni tal-arterji koronarji u li potenzjalment jistgħu jwasslu għal infart mijokardjaku.

Sezzjoni 4.8

Disturbi fil-Qalb

Sindrome ta' Kounis (frekwenza: *Mhux Magħruf*)

Fuljett ta' tagħrif

Sezzjoni 2, Twissijiet u prekawzjonijiet

X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu [prodott]

Gew irrappurtati sinjali ta' reazzjoni allergika għal din il-medicina, inklużi problemi tan-nifs, nefha tal-wieċ u tar-reġjun tal-għonq (anġjoedema), u wġiġħ fis-sider b'ibuprofen. Waqqaf [isem tal-prodott] immedjatament u kkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-emerġenza medika mill-ewwel jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn is-sinjali.

Sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli

Uġiġħ fis-sider, li jista' jkun sinjal ta' reazzjoni allergika potenzjalment serja msejja s-sindrome ta' Kounis

Formulazzjonijiet sistemici u topici

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*)

SmPC

Sezzjoni 4.4

Reazzjonijiet severi tal-ġilda **Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*)**

Gew irrappurtati reazzjonijiet severi tal-ġilda, **reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*)**, li xi wħud minnhom ikunu fatali, bħal inklużi dermatite esfoljattiva, eritema multiforme, is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson Syndrome*), Nekroliżi Epidermali Tossika (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*), u Reazzjoni għall-Medicina b'Eozinofilja u Sintomi Sistemici (is-sindrome ta' DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)),

u pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali, f'konnessjoni b'rabta mal-użu ta' NSAIDs ibuprofen (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju li jseħhu tali reazzjonijiet ikun l-akbar fil-bidu tat-trattament. **Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet seħħew fl-ewwel** bil-maġġoranza tal-każijiet isseħħu matul l-ewwel xahar. ~~Ġiet irrappurtata Pustulożi Eżantematuża Ġeneralizzata Akuta (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) b'rabta ma' prodotti li fihom ibuprofen.~~

Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, ibuprofen għandu jiegħaf jittiehed **jittwaqqaf immedjatament u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv (kif xieraq)**. ~~malli jidhru l-ewwel sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda, bħal raxx tal-ġilda, leżjonijiet mukużi, jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' sensitività eċċessiva.~~

Sezzjoni 4.8 [applikabbli għall-MAHs li m'għandhomx il-PTs individwali elenkati]

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Rari ħafna	Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, <i>severe cutaneous adverse reactions</i>) (inkluża Eritema multiforme, dermatite esfoljattiva, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, u nekroliżi epidermali tossika)
Mhux magħruf	Reazzjoni għall-medicina b'eożinofilja u sintomi sistemiċi (is-sindrome ta' DRESS, <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>) Pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta (AGEP, <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i>)

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 - X'għandek tkun taf qabel ma tuża <isem tal-prodott>

Twissijiet u prekawzjonijiet - Oqgħod attent b'mod speċjali b'<isem tal-prodott>:

Ġew irrappurtati reazzjonijiet serji tal-ġilda fosthom dermatite esfoljattiva, eritema multiforme, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika, reazzjoni għall-medicina b'eożinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), u pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*) b'rabta mat-trattament b'<ibuprofen>. Ieqaf uża <isem tal-prodott> u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet tal-ġilda serji deskritti f'sezzjoni 4.

Sezzjoni 4 – Effetti sekondarji possibbli

Ieqaf uża <ibuprofen> u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- irqajja' ħomor li ma jkunux imqabbżin, forma ta' bersall jew tondi fuq it-tronk tal-ġisem, ħafna drabi bi nfatet ċentrali, ġilda li titqaxxar, u ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieħer, fil-ġenitali u fl-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu ppreċeduti minn deni u sintomi li jixbhu lil dawk tal-influenza [dermatite esfoljattiva, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika].
- Raxx mifruż, temperatura tal-ġisem għolja u noduli limfatiċi mkabbrin (is-sindrome ta' DRESS).
- Raxx mifruż bil-ħmura u bil-qxur u b'partijiet imqabbża taħt il-ġilda u nfatet flimkien ma' deni. Is-sintomi normalment ifeġġu mal-bidu tat-trattament (pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta).

Jekk l-informazzjoni dwar il-prodott diġà tinkludi parir simili jew aktar strett dwar SCARs, il-parir simili jew aktar strett jibqa' validu u għandu jinżamm.

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ottubru 2023
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	26 ta' Novembru 2023
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	25 ta' Jannar 2024