

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR(s)) voor dexibuprofen, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over het Kounis-syndroom en ernstige bijwerkingen van de huid uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder de PSUSA-uitkomst voor de verwante werkzame stof ibuprofen, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen dexibuprofen en het Kounis-syndroom en ernstige reacties van de huid op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die dexibuprofen bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor dexibuprofen is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) dexibuprofen bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die moeten worden opgenomen in de relevante secties van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

(...)

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met [productnaam]. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen secundair aan een allergische of overgevoeligheidsreactie die gepaard gaat met vernauwing van de kransslagaders, mogelijk leidend tot een myocardinfarct.

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, sommige met fatale afloop zoals waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) **en** acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), **die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang** met het gebruik van NSAID's **dexibuprofen** (zie rubriek 4.8). Het risico dat een dergelijke reactie zich voordoet is het grootst aan het begin van de behandeling. **De meeste van deze reacties traden op binnen** de eerste maand. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) meldingen zijn gedaan in verband met producten die ibuprofen bevatten.

Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van dexibuprofen **onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling (waar van toepassing) worden overwogen.** bij het eerste optreden van klachten en verschijnselen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, mucosale laesies of andere verschijnselen van overgevoeligheid.

- Rubriek 4.8

Hartaandoeningen

Kounis-syndroom (frequentie: niet bekend)

Huidaandoeningen en onderhuidse aandoeningen

Zeer zeldzaam: ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Bijsluiter

Rubriek 2: Wat u moet weten voor u [product] gebruikt

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Er zijn meldingen geweest na het gebruik van dexibuprofen van verschijnselen van een allergische reactie op dit geneesmiddel, waaronder ademhalingsproblemen, zwellingen in het gezicht en de nek (angio-oedeem) en pijn op de borst. Als u een van deze verschijnselen opmerkt, stop dan onmiddellijk met [productnaam] en neem direct contact op met uw arts of met de spoedeisende hulp.

Er zijn meldingen gedaan na een behandeling met <dexibuprofen> van ernstige bijwerkingen van de huid, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Stop met het gebruik van <productnaam> en zoek onmiddellijk medische hulp als u één of meerdere klachten krijgt die verband houden met deze ernstige bijwerkingen van de huid die genoemd worden in rubriek 4.

Rubriek 4– Mogelijke bijwerkingen

Stop met het gebruik van <dexibuprofen> en zoek onmiddellijk medische hulp als u een of meerdere van de volgende symptomen opmerkt:

- **Pijn op de borst kan een teken zijn van een mogelijk ernstige allergische reactie, die Kounis-syndroom wordt genoemd.**
- **Roodachtige, niet-verheven, "schietschijf"-achtige of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met centrale blaren, schilfering van de huid, zweren in of op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Aan deze ernstige huiduitslag kunnen koorts en griepachtige klachten voorafgaan [exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse].**
- **Wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom).**
- **Een rode, schilferige, wijdverspreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaasjes die gepaard gaat met koorts. De klachten doen zich gewoonlijk voor aan het begin van de behandeling (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose).**

In het geval de productinformatie reeds melding maakt van soortgelijk of strenger advies bij gebruik tijdens de zwangerschap, blijft het soortgelijke of strengere advies van kracht en gehandhaafd.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	April 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	09 juni 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	08 augustus 2024