

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 ibuprofen, ibuprofen lysine (niet geïndiceerd in ductus arteriosus), ibuprofen/cafeïne, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De productinformatie van **topische farmaceutische vormen van ibuprofen** dient te worden aangepast (SmPC, rubriek 4.3, 4.6 en overeenkomstige bijsluiters) om de contra-indicatie voor gebruik tijdens het laatste trimester van de zwangerschap te benadrukken alsmede aanbevelingen om gebruik te vermijden tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is, en in dat geval de laagst mogelijke dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke tijd.

Met betrekking tot het **Kounis-syndroom** zijn cumulatief in totaal 9 publicaties geïdentificeerd (3 gepubliceerd tijdens de PSUR-waarnemingsperiode) en nog eens 6 tussen 2010 en 2020 (zonder confounders, wijzend op een oorzakelijk verband tussen de inname van ibuprofen en het ontstaan van het Kounis-syndroom).

Na het bovenstaande in overweging te hebben genomen, gezien een totaal van 9 suggestieve gevallen, en in overweging nemend dat het Kounis-syndroom een ondergediagnosticeerde levensbedreigende medische aandoening is, (waarbij zorgprofessionals en patiënten baat zouden hebben bij informatie hierover in de productinformatie van **systemische formuleringen van ibuprofen**, opdat een adequate behandeling zo snel mogelijk na het begin van de eerste symptomen zou kunnen worden gestart), wordt het beschikbare bewijs als voldoende beschouwd om een oorzakelijk verband aan te tonen tussen het Kounis-syndroom en ibuprofen en om een dienovereenkomstige aanpassing van SmPC-rubriek 4.4, 4.8 en de bijsluiters te rechtvaardigen.

Wat de **ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)** betreft, was het PRAC van oordeel dat, ondanks een gebrek aan gevallen (mogelijk door onderrapportage), de productinformatie over producten die topische ibuprofen bevatten, reeds ervoor waarschuwt dat een systemische reactie (bijv. leverschade) niet kan worden uitgesloten, zelfs niet wanneer het product op de huid wordt aangebracht. Er is indirect bewijs dat het risico op DRESS voor bepaalde geneesmiddelen dosisafhankelijk is, maar er is geen informatie of dit ook met ibuprofen het geval is. Aan de andere kant is een reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) een ernstige bijwerking van het geneesmiddel. De klinische presentatie is heterogeen. De latentietijd tussen het begin van de medicatie en het begin van de ziekte is lang, meestal twee tot acht weken. DRESS wordt beschouwd als een T-cel-gemedieerde vertraagde overgevoeligheidsreactie. De schatting is dat het optreedt bij 0,9 tot 2 per 100.000 patiënten per jaar, maar het risico om DRESS te ontwikkelen varieert van geneesmiddel tot geneesmiddel. Zodra de mogelijkheid van DRESS aanwezig is, moet onmiddellijk worden gestopt met het verdachte geneesmiddel. Deze waarschuwing is belangrijk, zeker bij een vrij verkrijgbaar geneesmiddel. Het is bekend dat NSAID's waaronder ibuprofen, DRESS kunnen veroorzaken. Er zijn meerdere spontane meldingen van systemische maar ook enkele van topische formulering. De lage frequentie van deze bijwerking en onderrapportage kunnen de redenen zijn van het zeer lage aantal meldingen in veiligheidsdatabases, ondanks het wijdverspreide gebruik. Daarom stemt het PRAC er als voorzorgsmaatregel mee in dat DRESS ook wordt toegevoegd aan de productinformatie van geneesmiddelen met ibuprofen die topisch worden gebruikt. Bovendien, rekening houdend met de richtlijn betreffende SCAR's en in overweging nemende dat SCAR's reeds zijn opgenomen in SmPC-rubriek 4.8 van diverse handelsvergunninghouders terwijl sommige andere handelsvergunninghouders ook rubriek 4.4. reeds hebben aangepast, heeft het PRAC uiteindelijk geconcludeerd dat een aanpassing van de productinformatie, afgestemd op de richtlijn

betreffende SCAR's, noodzakelijk wordt geacht voor zowel **topische als systemische formuleringen van ibuprofen**.

Na bestudering van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de door het PRAC getrokken conclusies en redenen voor aanbeveling.

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ibuprofen, ibuprofen lysine (niet geïndiceerd in ductus arteriosus), ibuprofen/caféïne, is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ibuprofen, ibuprofen lysine (niet geïndiceerd in ductus arteriosus), ibuprofen/caféïne bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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

Bijlage II

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

Topische formuleringen

Gebruik tijdens de zwangerschap -

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.3

/.../

- derde trimester van de zwangerschap

- Rubriek 4.6

[...] Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van topische vormen van [productnaam] tijdens de zwangerschap. Zelfs als de systemische blootstelling lager is vergeleken met orale toediening is het niet bekend of de systemische blootstelling aan [productnaam] die wordt bereikt na topische toediening schadelijk kan zijn voor een embryo/foetus. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag [productnaam] niet worden gebruikt tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Indien toch gebruikt, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden gedurende de kortst mogelijke tijd.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan systemisch gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers waaronder [productnaam] leiden tot cardiopulmonaire en renale toxiciteit in de foetus. Aan het eind van de zwangerschap kan bij zowel moeder als ongeborn kind verlenging van de bloedingstijd voorkomen en de bevalling kan worden vertraagd. [Productnaam] is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3)

Bijsluiter

Rubriek 2. Wat u moet weten voor u [productnaam] <inneemt/gebruikt>

Gebruik <product> niet

tijdens de laatste 3 maanden van uw zwangerschap. Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

.../

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik [productnaam] niet tijdens de laatste 3 maanden van uw zwangerschap. U mag [productnaam] de eerste 6 maanden van uw zwangerschap niet gebruiken, tenzij dit absoluut noodzakelijk is en aanbevolen wordt door uw arts. Als u tijdens deze periode medisch behandeld moet worden, moet u de laagste dosis gedurende de kortst mogelijke tijd gebruiken.

Vormen van [productnaam] die via de mond moeten worden ingenomen (bijv. tabletten), kunnen bijwerkingen bij uw ongeborn kind veroorzaken. Het is onbekend of [productnaam] hetzelfde risico heeft bij gebruik op de huid.

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.

In het geval de productinformatie beweringen bevat die erop duiden dat er geen teratogene effecten zijn

of relevante systemische blootstelling is, zoals hieronder in het voorbeeld aangegeven, dan moet deze tekst worden doorgestreept (zie hieronder):

~~Hoewel er geen aanwijzingen zijn voor teratogene effecten en de vereiste systemische niveaus nog niet zijn bereikt, mag de bereiding niet worden gebruikt tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap vanwege het effect op de prostaglandinesynthese.~~

Systemische formuleringen

Kounis-syndroom

SmPC (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 als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

Rubriek 4.8

Hartaandoeningen

Kounis-syndroom (frequentie: *onbekend*)

Bijsluiter

Rubriek 2: Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Wat u moet weten voor u [product] gebruikt

Er zijn meldingen geweest na het gebruik van ibuprofen 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.

Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen

Pijn op de borst kan een teken zijn van een mogelijk ernstige allergische reactie, die Kounis-syndroom wordt genoemd

Systemische en topische formuleringen

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

SmPC (samenvatting van de productkenmerken)

Rubriek 4.4

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 ibuprofen (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 ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig). ~~bij het eerste optreden van klachten en verschijnselen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, mucosale laesies of andere verschijnselen van overgevoeligheid.~~

Rubriek 4.8 [van toepassing op handelsvergunninghouders die de individuele voorkeursbenamingen (Pt's) in een lijst hebben staan]

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)
Onbekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Bijsluiter

Rubriek 2 - Wat u moet weten voor u <productnaam> gebruikt

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen - Wees extra voorzichtig met <productnaam>:

Er zijn meldingen gedaan na een behandeling met <ibuprofen> 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 <ibuprofen> en zoek onmiddellijk medische hulp als u een of meerdere van de volgende symptomen opmerkt:

- **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:	Oktober 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	26 november 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	25 januari 2024