

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for ibuprofen, ibuprofen lysin (ikke indisert ved ductus arteriosus), ibuprofen/koffein, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Produktinformasjonen for **topiske farmasøytiske former av ibuprofen** må oppdateres (preparatomtalen avsnitt 4.3, 4.6 og tilsvarende i pakningsvedlegget) for å understreke kontraindikasjonene for bruk i siste trimester av graviditeten samt anbefalinger om å unngå bruk i løpet av første og andre trimester av graviditeten, med mindre det er strengt nødvendig, og i slike tilfeller må lavest mulig dose brukes i kortest mulig tid.

Når det gjelder **Kounis syndrom**, har totalt 9 publikasjoner blitt identifisert (3 utgitt i perioden dekket av PSUR) og ytterligere 6 mellom 2010 og 2020 (uten forvirring, og som peker mot en årsakssammenheng mellom inntak av ibuprofen og forekomst av Kounis syndrom).

Etter vurdering av informasjonen ovenfor, gitt totalt 9 suggestive tilfeller, og tatt i betraktning at Kounis syndrom er en underdiagnostisert livstruende medisinsk nødstilstand (og helsepersonell og pasienter ville ha nytte av informasjonen i produktinformasjonen for **systemiske formuleringer av ibuprofen** om dette, siden egnet behandling kan initieres så tidlig som mulig etter påvisning av de første symptomene), anses det tilgjengelige bevisgrunnlaget å være tilstrekkelig for å etablere en årsakssammenheng mellom Kounis syndrom og ibuprofen og berettigede oppdateringer til preparatomtalen avsnitt 4.4, 4.8 og tilsvarende i pakningsvedlegget.

Vedrørende **alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)**, til tross for mangelen på tilfeller (muligens grunnet underrapportering), mente PRAC at produktinformasjonen for preparater som inneholder topisk ibuprofen allerede advarer om at systemiske reaksjoner (f.eks. nyreskade) ikke kan utelukkes selv når produktet påføres huden. Det finnes indirekte bevis for at risikoen for DRESS for enkelte legemidler er doseavhengig, med det foreligger ingen informasjon om hvorvidt dette også er tilfelle med ibuprofen. På den annen side er legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) en alvorlig legemiddelbivirkning. Den kliniske presentasjonen er heterogen. Latensen mellom oppstart av legemiddelbehandlingen og de første symptomene på sykdommen er forlenget, vanligvis fra to til åtte uker. DRESS anses for å være en T-celle-mediert forsinket hypersensitivitetsreaksjon. Det estimeres at en slik reaksjon forekommer hos 0,9 til 2 av 100 000 pasienter per år, men faren for å utvikle DRESS varierer fra legemiddel til legemiddel. Behandling med mistenkte legemiddel skal avbrytes øyeblikkelig skulle det oppstå en mulighet for DRESS. Denne advarselen er svært viktig, særlig hvis det dreier seg om et reseptfritt legemiddel. Det er godt kjent at NSAIDs, inkludert ibuprofen, kan forårsake DRESS. Det finnes også flere spontanrapporter om systemisk, men også noen få om topisk formulering. Den lave forekomsten av denne bivirkningen og underrapportering kan forklare det svært lave antallet rapportert i sikkerhetsdatabasene til tross for omfattende bruk. Derfor, som et forebyggende tiltak, samtykket PRAC til å inkludere DRESS også i PI for topiske legemidler som inneholder ibuprofen. Videre, basert på retningslinjene for SCARs, og i betraktning av at SCARs-hendelser allerede er angitt i preparatomtalen avsnitt 4.8 hos flere innehavere av markedsføringstillatelsen mens enkelte andre allerede også har oppdatert avsnitt 4.4, konkluderte PRAC at oppdateringer i produktinformasjonen, i henhold til retningslinjene for SCARs, anses å være nødvendige både for **topiske og systemiske formuleringer av ibuprofen**.

Etter å ha gjennomgått anbefalingene fra PRAC, støtter CMDh PRACs vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ibuprofen, ibuprofenlysin (ikke indisert for ductus arteriosus), ibuprofen/koffein, mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder ibuprofen, ibuprofenlysin (ikke indisert for ductus arteriosus), ibuprofen/koffein er

uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen

CMDh anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) endres.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Topiske formuleringer

Bruk ved graviditet -

Preparatomtale

- Avsnitt 4.3

/.../

- tredje trimester av graviditeten

- Avsnitt 4.6

[...] Graviditet

Det finnes ingen kliniske data om bruken av topiske former av [produktnavn] hos gravide kvinner. Selv om den systemiske eksponeringen er lavere sammenlignet med oral administrasjon, er det ikke kjent om den systemiske eksponeringen for [produktnavn] som nås etter topisk administrasjon kan være skadelig for et embryo/foster. I første og andre trimester av graviditeten, skal ikke [produktnavn] brukes med mindre det er strengt nødvendig. Hvis det brukes, skal dosen holdes så lav som mulig og behandlingen må være av så kort varighet som mulig.

I tredje trimester av graviditeten, kan systemisk bruk av prostaglandinsyntetasehemmere, inkludert [produktnavn], forårsake kardiopulmonal og renal toksisitet for fosteret. På slutten av graviditeten kan vedvarende blødning forekomme hos både mor og barn, og nedkomsten kan bli forsinket. Derfor er [produktnavn] kontraindisert i siste trimester av graviditeten (se avsnitt 4.3)

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker [produktnavn]

Ikke bruk <produkt>

Hvis du er i de siste 3 månedene av svangerskapet. Fertilitet, graviditet og amming

.../

Hvis du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, må du rådføre deg med legen eller en apoteker før du bruker dette legemidlet.

Ikke bruk [produktnavn] hvis du er i de siste 3 månedene av svangerskapet. Du bør ikke bruke [produktnavn] i løpet av de første 6 månedene av svangerskapet med mindre det er absolutt nødvendig og har blitt foreskrevet av en lege. Hvis du trenger behandling i løpet av denne perioden, skal lavest mulig dose brukes i kortest mulig tid.

Orale former (f.eks. tabletter) av [produktnavn] kan forårsake bivirkninger for ditt ufødte barn. Det er ikke kjent om samme risiko foreligger når [produktnavn] påføres huden.

Hvis produktinformasjonen allerede inneholder en lignende eller strengere anbefaling om bruk under svangerskap, er denne lignende eller strengere anbefalingen gyldig og skal beholdes.

Hvis produktinformasjonen inneholder uttalelser som indikerer at det ikke foreligger teratogene virkninger eller relevant systemisk eksponering, som i eksempelet nedenfor, skal denne teksten slettes (se nedenfor):

~~Selv om det ikke finnes indikasjoner på teratogene virkninger og de nødvendige systemiske nivåene~~

~~ikke har blitt nådd~~, Preparatet skal ikke brukes i løpet av de to første tredelene av svangerskapet grunnet virkningen på prostaglandinsyntesen.

Systemiske formuleringer

Kounis syndrom

Preparatomtale

Avsnitt 4.4

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkningen

(...)

Tilfeller av Kounis syndrom har blitt rapportert blant pasienter som ble behandlet med [produktnavn]. Kounis syndrom har blitt definert som kardiovaskulære symptomer som følge av en allergisk hypersensitivitetsreaksjon-med innsnevring av koronararteriene som kan føre til myokardinfarkt.

Avsnitt 4.8

Hjertesykdommer

Kounis syndrom (hyppighet: *Ikke kjent*)

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2, Advarsler og forsiktighetsregler

Hva du må vite før du bruker [produkt]

Tegn på allergisk reaksjon på dette legemidlet, inkludert pusteproblemer, opphovning av ansikt og hals (angioødem) og brystmerter, har blitt rapportert med ibuprofen. Avbryt øyeblikkelig bruken av [produktnavn] og ta øyeblikkelig kontakt med lege eller akuttavdelingen hvis du merker noen av disse tegnene.

Avsnitt 4, Mulige bivirkninger

Brystmerter, som kan være tegn på en mulig alvorlig allergisk reaksjon kalt Kounis syndrom

Systemiske og topiske formuleringer

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Preparatomtale

Avsnitt 4.4

Alvorlige hudreaksjoner **Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)**

~~Alvorlige hudreaksjoner, Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), hvor enkelte kan være dødelige, slik som~~ inkludert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), ~~og~~ legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), **og** akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), **som kan være livstruende eller dødelige**, har blitt rapportert i forbindelse ~~forbindelse~~ med bruken av NSAIDs **ibuprofen** (se avsnitt 4.8). Faren for at slike reaksjoner forekommer er størst ved begynnelsen av behandlingen. **De fleste av disse reaksjonene oppsto innen** ~~de fleste tilfellene oppsto i løpet av de første måneden. Akutt~~

generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert i forbindelse med bruk av produkter som inneholder ibuprofen.

Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, skal ibuprofen seponeres **trekkes tilbake øyeblikkelig og en alternativ behandling vurderes (etter behov)**. ~~ved første tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, slik som hudutslett, lesjoner i slimhinnene, eller andre tegn på hypersensitivitet.~~

Avsnitt 4.8 [gjelder for innehavere av markedsføringstillatelser som har angitt de individuelle PT]

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne	Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) (inkludert Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, og toksisk epidermal nekrolyse)
Ikke kjent	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 - Hva du må vite før du bruker <produktnavn>

Advarsler og forsiktighetsregler - Utvis spesiell forsiktighet med <produktnavn>:

Alvorlige hudreaksjoner inkludert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med <ibuprofen>. Avbryt bruken av <produktnavn> og oppsøk medisinsk hjelp øyeblikkelig hvis du merker noen av symptomene forbundet med disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i avsnitt 4.

Avsnitt 4 – Mulige bivirkninger

Avbryt bruk av <ibuprofen> og oppsøk legehjelp øyeblikkelig hvis du merker noen av følgende symptomer:

- **rødaktig flatt, mål-lignende eller runde flekker på overkroppen, ofte med byller i midten, flassende hud, sår i munnen, halsen, nesen, kjønnsorganene og øynene. Disse alvorlige hudutslettene kan innledningsvis begynne med feber og influensalignende symptomer [eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse].**
- **Omfattende utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfekjertler (DRESS-syndrom).**
- **Et rødt, skjellet og omfattende utslett med klumper under huden og blemmer sammen med feber. Symptomene oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen (akutt generalisert eksantematøs pustulose).**

Hvis produktinformasjonen allerede inneholder en lignende eller strengere anbefaling om SCARS, er denne lignende eller strengere anbefalingen gyldig og skal beholdes.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Oktober 2023 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	26. november 2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	25. januar 2024