

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ibuprofenu, ibuprofenu z lizyną (niewskazanego w przypadku *ductus arteriosus*), ibuprofenu z kofeiną, wnioski naukowe są następujące:

Należy zaktualizować druki informacyjne **postaci farmaceutycznych ibuprofenu do stosowania miejscowego** (odpowiednio punkt 4.3, 4.6 w ChPL oraz Ulotkę dla pacjenta) w celu uwypuklenia przeciwwskazania do stosowania w ostatnim trymestrze ciąży oraz zaleceń dotyczących unikania stosowania w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. W tym ostatnim przypadku należy stosować najmniejszą możliwą dawkę i maksymalnie skrócić czas leczenia.

W odniesieniu do **zespołu Kounisa** znaleziono łącznie 9 publikacji (3 publikacje z okresu obejmującego raport PSUR) i kolejnych 6 z lat 2010–2020 (bez zmiennych zakłócających i wskazujące na związek przyczynowy między przyjmowaniem ibuprofenu a wystąpieniem zespołu Kounisa).

Po rozważeniu powyższych informacji, wzięciu pod uwagę łącznie 9 sugestywnych przypadków oraz uwzględnieniu faktu, że zespół Kounisa jest stanem, który nie zawsze jest rozpoznawany, zagraża życiu i wymaga pilnej pomocy medycznej (a zarówno fachowy personel medyczny, jak i pacjenci skorzystaliby z odpowiednich informacji podanych w ulotce dla pacjenta dotyczącej **postaci ibuprofenu do stosowania ogólnoustrojowego**, ponieważ umożliwiłoby to wprowadzenie odpowiedniego leczenia bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów), uznaje się zebrane dowody za wystarczające do ustanowienia związku przyczynowego między zespołem Kounisa a ibuprofenem oraz uzasadnienia konieczności zaktualizowania punktów 4.4, 4.8 w ChPL i odpowiednio Ulotki dla pacjenta.

Jeśli chodzi o **ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions,)** komitet PRAC stwierdził, pomimo braku przypadków (być może z powodu niezgłaszania wszystkich przypadków), że Ulotki dla pacjenta produktów zawierających ibuprofen do miejscowego stosowania zawierają ostrzeżenie o braku możliwości wykluczenia wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych (np. uszkodzenia nerek) nawet w przypadku stosowania produktu na skórę. Istnieją pośrednie dowody wskazujące, że ryzyko zespołu DRESS związane z niektórymi lekami jest zależne od dawki, nie ma jednak informacji, czy dotyczy to także ibuprofenu. Z drugiej strony polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) jest ciężką niepożądaną reakcją polekową. Objawy kliniczne są różne. Okres latencji między rozpoczęciem podawania leku a wystąpieniem choroby jest wydłużony i zwykle wynosi od dwóch do ośmiu tygodni. Zespół DRESS uważa się za opóźnioną reakcję nadwrażliwości, w której uczestniczą limfocyty T. Częstość jej występowania szacuje się na od 0,9 do 2 na 100 000 pacjentów rocznie, ale ryzyko wystąpienia zespołu DRESS zależy od leku. Lek podejrzewany o możliwość spowodowania zespołu DRESS należy natychmiast odstawić. To ostrzeżenie jest bardzo ważne, szczególnie w przypadku leku wydawanego bez recepty. Powszechnie wiadomo, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym ibuprofen, mogą powodować zespół DRESS. Jest kilka spontanicznych zgłoszeń dotyczących postaci do stosowania ogólnoustrojowego, ale niewiele na temat postaci do stosowania miejscowego. Mała częstość występowania tego działania niepożądanego oraz niezgłaszanie wszystkich przypadków mogą wyjaśniać niewielką liczbę zgłoszeń w bazach danych dotyczących bezpieczeństwa, pomimo powszechnego stosowania tej substancji. W związku z powyższym w ramach środka zapobiegawczego komitet PRAC podjął decyzję o uwzględnieniu informacji na temat zespołu DRESS także w Ulotkach dla pacjenta produktów leczniczych zawierających ibuprofen do stosowania miejscowego. Ponadto, uwzględniając wytyczne dotyczące reakcji SCAR i biorąc pod uwagę fakt uwzględnienia zdarzeń SCAR w punkcie 4.8 ChPL przez kilka podmiotów odpowiedzialnych oraz fakt aktualizacji treści punktu 4.4 przez inne podmioty odpowiedzialne, ostatecznie komitet PRAC stwierdza

konieczność aktualizacji druków informacyjnych i dostosowanie ich zgodnie z wytycznymi dotyczącymi reakcji SCAR w odniesieniu do zarówno **postaci ibuprofenu do stosowania miejscowego, jak i ogólnoustrojowego**.

Po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z ogólnymi wnioskami i podstawami zalecenia komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ibuprofenu, ibuprofenu z lizyną (niewskazanego w przypadku *ductus arteriosus*), ibuprofenu z kofeiną grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) ibuprofen, ibuprofen z lizyną (niewskazany w przypadku *ductus arteriosus*), ibuprofen z kofeiną pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Postaci do stosowania miejscowego

Stosowanie w okresie ciąży

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3

/.../

– trzeci trymestr ciąży

- Punkt 4.6

[...] Cięża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży produktu leczniczego <nazwa własna> w postaci do stosowania miejscowego. Nawet jeżeli ogólny wpływ na organizm produktu <nazwa własna> po zastosowaniu miejscowym jest mniejszy niż po podaniu doustnym, nie wiadomo, czy może być on szkodliwy dla zarodka (płodu). W pierwszym i drugim trymestrze ciąży produktu <nazwa własna> nie należy stosować, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne. W razie zastosowania należy podawać dawkę jak najmniejszą przez jak najkrótszy czas leczenia.

W trzecim trymestrze ciąży ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów syntetazy prostaglandyn, w tym produktu <nazwa własna>, może powodować toksyczne działanie na układ oddechowo-krażeniowy i nerki u płodu. Pod koniec ciąży może wystąpić wydłużony czas krwawienia zarówno u matki, jak i u dziecka, a poród może zostać opóźniony. Dlatego stosowanie produktu <nazwa własna> jest przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3)

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed <przyjęciem/zastosowaniem> leku <nazwa własna>

Nie stosować produktu <nazwa własna>

- **w ostatnich 3 miesiącach ciąży.**

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

.../

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku <nazwa własna> w ostatnich 3 miesiącach ciąży. Nie należy stosować leku <nazwa własna> w trakcie pierwszych 6 miesięcy ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne i zalecane przez lekarza. Jeżeli konieczne jest leczenie w tym okresie, należy stosować najmniejszą dawkę przez jak najkrótszy czas.

Postacie doustne (np. tabletki) leku <nazwa własna> mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonego dziecka. Nie wiadomo, czy to samo ryzyko dotyczy leku <nazwa własna>, gdy jest stosowany na skórę.

Jeśli Ulotka dla pacjenta zawiera już podobne lub bardziej rygorystyczne zalecenia dotyczące stosowania w ciąży, należy zostawić te podobne lub bardziej rygorystyczne zalecenia.

Jeśli ulotka dla pacjenta zawiera stwierdzenia o braku działania teratogennego lub istotnego ogólnego wpływu na organizm, jak przedstawiono w przykładzie poniżej, niniejszy tekst należy usunąć (patrz niżej):

~~Pomimo braku oznak działania teratogennego i nieosiągnięcia wymaganego stężenia ogólnoustrojowego, Leku nie należy stosować w pierwszych dwóch trymestrach ciąży z powodu jego działania na syntezę prostaglandyn.~~

Postaci do stosowania ogólnoustrojowego

Zespół Kounisa

ChPL

Punkt 4.4

Działanie na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe

(...)

Zgłaszano przypadki zespołu Kounisa u pacjentów leczonych produktem <nazwa własna>. Zespół Kounisa definiuje się jako objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości, związane ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

Punkt 4.8

Zaburzenia pracy serca

Zespół Kounisa (częstość występowania: częstość nieznana)

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Ostrzeżenia i środki ostrożności

Informacje ważne przed przyjęciem leku<[nazwa własna]>

Podczas stosowania ibuprofenu występowały objawy reakcji alergicznej na ten lek, w tym trudności z oddychaniem, obrzęk w okolicach twarzy i szyi (obrzęk naczynioruchowy), ból w klatce piersiowej. W razie zauważenia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast odstawić lek <nazwa własna> i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub medycznymi służbami ratunkowymi.

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Ból w klatce piersiowej, mogący być objawem potencjalnie ciężkiej reakcji alergicznej nazywanej zespołem Kounisa

Postaci do stosowania miejscowego i ogólnoustrojowego

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

ChPL

Punkt 4.4

Ciężkie skórne reakcje **Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)**

Ciężkie skórne reakcje, **Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)**, niektóre prowadzące do śmierci, takie jak w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) i polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) **oraz** ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), **mogące zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci**, były zgłaszane w powiązaniu **związku** ze stosowaniem niesteroidowych środków przeciwzapalnych **ibuprofenu** (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych reakcji jest największe na początku leczenia, **Większość tych realizacji wystąpiła w ciągu** przy czym większość przypadków występuje podczas pierwszego miesiąca. Ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP) zgłaszano w związku z produktami zawierającymi ibuprofen.

Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczą o wystąpieniu tych reakcji, należy zaprzestać stosowania **natychmiast odstawić ibuprofen i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (stosownie do przypadku)**. w momencie pierwszego pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka skórna, zmiany błony śluzowej lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości.

Punkt 4.8 [dotyczy podmiotów odpowiedzialnych, które mają wykaz indywidualnych PT]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko	ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
Nieznana	polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas stosowania leku <nazwa własna> należy zachować szczególną ostrożność:

W związku ze stosowaniem ibuprofenu występowały ciężkie reakcje skórne, takie jak złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4, należy natychmiast odstawić lek <nazwa własna> i zwrócić się o pomoc medyczną.

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy natychmiast zaprzestać stosowania ibuprofenu i zwrócić się o pomoc medyczną:

- **Zaczerwienione, niewypukłe, podobne do tarczy lub okrągłe plamy na tułowie, często z pęcherzami na środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w ustach, gardle, nosie, narządach płciowych i oczach. Te ciężkie wysypki skórne może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).**
- **Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS).**

- **Czerwona, łuszcząca się wysypka z guzkami pod skórą i pęcherzami, z jednoczesną gorączką. Objawy zwykle pojawiają się na początku leczenia (ostra uogólniona osutka krostkowa).**

Jeśli Ulotka dla pacjenta zawiera już podobne lub bardziej rygorystyczne zalecenia dotyczące reakcji SCAR, należy zostawić te podobne lub bardziej rygorystyczne zalecenia.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDH październik 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	26. listopada 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	25. stycznia 2024 r.