

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação do PRAC sobre o(s) relatório(s) periódico(s) de segurança (RPS) para ibuprofeno, lisinato de ibuprofeno (não indicado em ductus arteriosus), ibuprofeno/caféina, as conclusões científicas são as seguintes:

A informação do medicamento das **formas farmacêuticas tópicas de ibuprofeno** deve ser atualizada (secções 4.3 e 4.6 do RCM e do Folheto Informativo, respetivamente) para realçar a contraindicação da utilização durante o último trimestre de gravidez, bem como as recomendações para evitar a utilização durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez, exceto se for claramente necessário, e, se assim for, utilizar-se a dose mais baixa possível e a duração do tratamento mais curta.

Relativamente à **síndrome de Kounis**, foram identificadas, cumulativamente, um total de 9 publicações (3 publicadas durante o período que abrange o RPS) e outras 6 entre 2010 e 2020 (sem variáveis de confusão, e apontando para uma relação casual entre a toma de ibuprofeno e o aparecimento da síndrome de Kounis).

Tendo em conta todas as informações acima referidas, dado um total de 9 casos sugestivos, e considerando que a síndrome de Kounis trata-se de uma emergência médica subdiagnosticada e potencialmente fatal (e que os profissionais de saúde e os doentes beneficiariam de dados sobre isso na informação sobre o medicamento de **formulações sistémicas de ibuprofeno**, uma vez que o tratamento adequado poderia ser iniciado o quanto antes após o aparecimento dos primeiros sintomas), os dados disponíveis são considerados suficientes para estabelecer uma associação causal entre a síndrome de Kounis e o ibuprofeno e garantir atualizações nas secções 4.4 e 4.8 do RCM e do folheto informativo, respetivamente.

Relativamente às **reações adversas cutâneas graves (RACG)**, apesar da ausência de casos (possivelmente devido a casos não comunicados), o PRAC considerou que a informação do medicamento de produtos tópicos contendo ibuprofeno já adverte que as reações sistémicas (por exemplo, lesão renal) não podem ser excluídas, mesmo quando o medicamento é aplicado na pele. Existem dados indiretos de que o risco de DRESS para determinados fármacos depende da dose, contudo, não existem informações se é também o caso para o ibuprofeno. Por outro lado, a reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (DRESS) é uma reação adversa grave. A apresentação clínica é heterogénea. O período de latência entre a iniciação do fármaco e o aparecimento da doença é prolongado, normalmente entre duas a oito semanas. A DRESS é considerada uma reação de hipersensibilidade retardada mediada por células T. Estima-se que ocorra em 0,9 a 2 por cada 100.000 doentes/ano, mas o risco de desenvolver DRESS varia de fármaco para fármaco. O fármaco suspeito deve ser imediatamente interrompido quando a possibilidade de DRESS surge. Esta advertência é muito importante, sobretudo no caso de um medicamento não sujeito a receita médica. É sobejamente conhecido que os AINEs, incluindo o ibuprofeno, podem causar DRESS. Existem várias notificações espontâneas sobre a formulação sistémica, mas também algumas sobre a formulação tópica. A baixa frequência destas RAM e a subnotificação podem explicar o número muito baixo de notificações nas bases de dados de segurança, apesar da sua utilização extensiva. Por conseguinte, como medida de precaução, o PRAC concordou em incluir a DRESS também nas informações de prescrição (IP) dos medicamentos para uso tópico contendo ibuprofeno. Além disso, tendo em conta a diretriz relativa às RACG e considerando que os eventos de RACG já estão enumerados na secção 4.8 do RCM de vários titulares de AIM, enquanto outros já atualizaram também a secção 4.4, o PRAC concluiu que as atualizações das IP, em linha com a diretriz relativa às RACG, são consideradas necessárias para as **formulações tópicas e sistémicas de ibuprofeno**.

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais e com os fundamentos da recomendação do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao ibuprofeno, lisinato de ibuprofeno (não indicado em ductus arteriosus), o CMDh considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(êm) ibuprofeno, lisinato de ibuprofeno (não indicado em ductus arteriosus), ibuprofeno/caféina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Anexo II

Alterações à Informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Formulações tópicas

Utilização durante a gravidez -

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

/.../

- terceiro trimestre de gravidez

- Secção 4.6

[...] Gravidez

Não existem dados clínicos relativamente à utilização de formas tópicas de [nome do medicamento] durante a gravidez. Mesmo que a exposição sistémica seja baixa comparativamente à administração oral, não se sabe se a exposição sistémica a [nome do medicamento] alcançada após a administração tópica pode ser prejudicial para um embrião/feto. Durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, o [nome do medicamento] não deve ser utilizado, exceto se for claramente necessário. Se for utilizado, a dose deve ser mantida tão baixa quanto possível e a duração do tratamento tão curta quanto possível.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, a utilização sistémica de inibidores da síntese de prostaglandinas, incluindo [nome do medicamento], pode expor o feto a toxicidade cardiopulmonar e renal. No final da gravidez, podem ocorrer hemorragias prolongadas, tanto na mãe como no bebé, e o parto pode ter de ser adiado. Por isso, o [nome do medicamento] é contraindicado durante o último trimestre de gravidez (ver secção 4.3)

Folheto Informativo

Secção 2. O que deve fazer antes de <tomar/utilizar> [nome do medicamento]

Não utilizar <medicamento>

Se estiver nos últimos 3 meses de gravidez. Gravidez, amamentação e fertilidade

.../

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome [nome do medicamento] se estiver nos últimos 3 meses de gravidez. Não deve tomar [nome do medicamento] durante os primeiros 6 meses de gravidez, exceto se for claramente necessário e aconselhado pelo seu médico. Se precisar de tratamento durante este período, a dose deve ser mantida o mais baixo possível e a duração do tratamento a mais curta possível.

As formas orais (por exemplo, comprimidos) de [nome do medicamento] podem causar efeitos adversos no feto. Não se sabe se o mesmo risco aplica-se ao [nome do medicamento] quando é utilizado na pele.

Caso a informação do medicamento já inclua um aconselhamento semelhante ou mais rigoroso sobre a utilização durante a gravidez, o aconselhamento semelhante ou mais rigoroso permanece válido e deve manter-se.

Caso a informação do medicamento contenha declarações que indiquem a ausência de efeitos

teratogénicos ou de exposição sistémica relevante, tal como exemplificado abaixo, este texto deve ser suprimido (ver abaixo):

~~Embora não se tenham observado efeitos teratogénicos e não tenham sido atingidos os níveis sistémicos necessários,~~ a preparação não deve ser utilizada durante os primeiros dois trimestres de gravidez devido ao seu efeito na síntese de prostaglandinas.

Formulações sistémicas

Síndrome de Kounis

RCM

Secção 4.4

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

(...)

Têm sido notificados casos de síndrome de Kounis em doentes tratados com [nome do medicamento]. A síndrome de Kounis caracteriza-se por sintomas cardiovasculares secundários e uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associada à constrição das artérias coronárias e potencialmente conducentes a um enfarte do miocárdio.

Secção 4.8

Doenças cardíacas

Síndrome de Kounis (frequência: *desconhecida*)

Folheto informativo

Secção 2, Avisos e precauções

O que deve fazer antes de tomar [medicamento]

Foram notificados sinais de uma reação alérgica a este medicamento, incluindo dificuldades em respirar, inchaço da face e do pescoço (angioedema) e dor no peito, com o ibuprofeno. Pare de tomar [nome do medicamento] e consulte um médico ou procure imediatamente o serviço de emergência, se detetar algum destes sinais.

Secção 4, Efeitos secundários possíveis

Dor no peito, que pode ser um sinal de uma reação alérgica potencialmente grave chamada síndrome de Kounis

Formulações tópicas e sistémicas

Reações adversas cutâneas graves (RCAG)

RCM

Secção 4.4

~~Reações cutâneas graves~~ **Reações adversas cutâneas graves (RACG)**

~~Foram relatadas reações cutâneas graves,~~ **reações adversas cutâneas graves (RACG)**, algumas com um desfecho fatal, tais como incluindo dermatite exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármacos com eosinofilia e

sintomas sistémicos (síndrome DRESS) e pustolose exantematosa aguda generalizada (PEAG), **que podem ser potencialmente fatais**, em **conjunto** com a utilização de **ibuprofeno** (ver secção 4.8). O risco de ocorrer tais reações é maior no início do tratamento, **A maioria destas reações ocorreu a maioria dos casos ocorreu durante o primeiro mês.** - Foi notificada a Pustolose exantematosa aguda generalizada (PEAG) relacionada com medicamentos contendo ibuprofeno.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o ibuprofeno deve ser **imediatamente descontinuado interrompido e deve ser considerado um tratamento alternativo (se necessário).** ao primeiro aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, tais como erupções cutâneas, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Secção 4.8 [aplicável aos titulares de AIM que tenham os seus termos preferidos enumerados]

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros	Reações adversas cutâneas graves (RCAG) (incluindo eritema multiforme, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)
Desconhecidos	Reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS) Pustolose exantematosa aguda generalizada (PEAG)

Folheto Informativo

Secção 2 - O que necessita de saber antes de utilizar < nome do medicamento >

Avisos e precauções - Tenha especial cuidado com <nome do medicamento>:

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves (RCAG), incluindo dermatite exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustolose exantematosa aguda generalizada (PEAG) em associação com tratamento com <ibuprofeno>. Pare de tomar <nome do medicamento> e consulte um médico imediatamente se detetar algum dos sintomas relacionados com as reações cutâneas graves descritas na secção 4.

Secção 4 - Efeitos secundários possíveis

Pare de tomar <ibuprofeno> e consulte um médico imediatamente se detetar algum dos seguintes sintomas:

- **áreas da pele avermelhadas não inchadas, em forma de alvo ou circulares, no tronco, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser antecedidas de febre e sintomas semelhantes à gripe [dermatite exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica].**
- **Erupção cutânea generalizada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados (síndrome DRESS).**
- **Uma erupção cutânea disseminada, vermelha e escamosa com inchaço por baixo da pele e bolhas, acompanhada de febre. Os sintomas aparecem habitualmente no início do tratamento (pustolose exantematosa aguda generalizada).**

Caso a informação do medicamento já inclua um aconselhamento semelhante ou mais rigoroso sobre as RCAG, este último permanece válido e deve manter-se.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de outubro de 2023
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	26 de novembro de 2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	25 de janeiro de 2024