

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației /autorizațiilor de
introducere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere Raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-uri pentru ibuprofen, ibuprofen lizinat (nerecomandat în persistența de canal arterial), ibuprofen / cafeină, concluziile științifice sunt următoarele:

Informațiile despre produs privind **formele farmaceutice topice de ibuprofen** ar trebui actualizate (SmPC secțiunea 4.3, 4.6, respectiv Prospectul) pentru a evidenția contraindicația de utilizare în ultimul trimestru de sarcină, precum și recomandările de evitare a utilizării în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, dacă nu este necesar în mod evident și, în acest caz, de utilizare în cea mai mică doză și pentru cea mai scurtă perioadă de tratament posibilă.

Referitor la **sindromul Kounis**, au fost identificate, cumulativ, un total de 9 publicații (3 publicate în timpul perioadei acoperite de RPAS) și alte 6 între 2010 și 2020 (fără factori de confuzie, indicând o relație de cauzalitate între administrarea de ibuprofen și apariția sindromului Kounis).

Având în vedere toate aspectele menționate mai sus, ținând cont de un total de 9 cazuri sugestive și având în vedere că sindromul Kounis este o urgență medicală subdiagnosticată ce pune viața în pericol (iar profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții ar beneficia de pe urma datelor cuprinse în informațiile referitoare la medicament despre **formele sistemice de ibuprofen** referitoare la acest subiect, deoarece tratamentul adecvat ar putea fi inițiat cât mai devreme posibil de la apariția primelor simptome), dovezile disponibile sunt considerate suficiente pentru stabilirea unei asocieri de cauzalitate între sindromul Kounis și ibuprofen și pentru justificarea actualizării secțiunii SmPC 4.4, 4.8, respectiv a prospectului.

Referitor la **reacțiile adverse cutanate severe (RACS-uri)**, în ciuda absenței cazurilor (probabil din cauza neraportării corespunzătoare), PRAC a considerat că informațiile referitoare la medicamentele topice ce conțin ibuprofen avertizează deja că reacțiile sistemice (de ex. afecțiuni renale) nu pot fi excluse chiar și atunci când produsul se aplică pe piele. Există dovezi indirecte conform cărora riscul de DRESS corelat cu anumite medicamente depinde de doză, dar nu există informații care să ateste că aceeași situație apare și în cazul ibuprofenului. Pe de altă parte, reacția la medicament ce declanșează simptomele eozinofiliei și pe cele sistemice (DRESS) este o reacție adversă severă la medicament. Prezentarea clinică este eterogenă. Latența dintre administrarea medicamentului și debutul bolii este prelungită, de obicei între două și opt săptămâni. DRESS este considerată o reacție de hipersensibilitate întârziată mediată de celulele T. Se estimează că apare la 0,9 până la 2 din 100.000 de pacienți pe an, dar riscul dezvoltării DRESS variază de la un medicament la altul. Administrarea medicamentului suspectat ar trebui oprită imediat ce apare posibilitatea apariției DRESS. Această atenționare este foarte importantă în special în cazul unui medicament eliberat fără prescripție medicală. Este binecunoscut faptul că AINS, inclusiv ibuprofenul, pot provoca DRESS. Există mai multe rapoarte spontane privind forma sistemică, dar și câteva privind forma topică. Frecvența redusă a acestei RAM și raportarea insuficientă pot explica numărul extrem de redus de rapoarte din bazele de date privind siguranța, în ciuda utilizării extinse a acestuia. Din acest motiv, ca măsură de precauție, PRAC a convenit să includă DRESS și în IP a medicamentelor care conțin ibuprofen și se administrează topic. În plus, ținând cont de instrucțiunea privind RACS-urile și de faptul că evenimentele RACS sunt menționate deja în secțiunea SmPC 4.8 a mai multor DAPP în timp ce altele au deja și o secțiune 4.4 actualizată, în ultimă instanță PRAC a concluzionat în cele din urmă că actualizările IP, aliniate conform instrucțiunii privind RACS-urile, sunt necesare atât pentru **forme topice cât și pentru cele sistemice de ibuprofen**.

După revizuirea recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale PRAC și cu motivele recomandării.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice referitoare la ibuprofen, ibuprofen lizinat (nerecomandat în persistența de canal arterial), ibuprofen/cafeină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin ibuprofen, ibuprofen lizinat (nerecomandat în persistența de canal arterial), ibuprofen/cafeină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de introducere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Forme topice

Utilizare în timpul sarcinii -

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Secțiunea 4.3

/.../

- al treilea trimestru de sarcină

- Secțiunea 4.6

[...] Sarcină

Nu există date clinice în urma utilizării formulelor topice ale [denumirea produsului] în timpul sarcinii. Chiar dacă expunerea sistemică este redusă comparativ cu administrarea orală, nu se cunoaște dacă expunerea sistemică la [denumirea produsului] atinsă după administrarea topică poate fi dăunătoare pentru un embrion/făt. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, [denumirea produsului] nu ar trebui administrat decât dacă este clar necesar. În cazul utilizării, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, utilizarea sistemică a inhibitorilor de prostaglandin-sintetază, inclusiv [denumirea produsului] poate induce toxicitate cardiopulmonară și renală la făt. La sfârșitul sarcinii poate apărea o hemoragie prelungită atât la mamă, cât și la copil, iar travaliul poate fi întârziat. Prin urmare, [denumirea produsului] este contraindicat în ultimul trimestru de sarcină (a se vedea Secțiunea 4.3)

Prospect

Secțiunea 2. Ce trebuie să știți înainte de a <lua/folosi> [denumirea produsului]

Nu folosiți <produsul>

Dacă vă aflați în ultimele 3 luni de sarcină. Sarcina, alăptarea și fertilitatea

.../

Dacă sunteți însărcinată sau alăptată, credeți că ați putea fi însărcinată sau planuiți să rămâneți însărcinată, cereți sfatul medicului sau farmacistului dvs. înainte să luați acest medicament.

Nu folosiți [denumirea produsului] dacă vă aflați în ultimele 3 luni de sarcină. Nu trebuie să folosiți [denumirea produsului] în timpul primelor 6 luni de sarcină decât dacă este absolut necesar și dacă vă recomandă medicul dvs. Dacă aveți nevoie de tratament în această perioadă, trebuie folosită cea mai mică doză pentru cea mai scurtă perioadă posibilă.

Formele cu administrare orală (de ex. tablete) ale [denumirea produsului] îi pot provoca efecte adverse fătului dvs. Nu se cunoaște dacă același risc este valabil pentru [denumirea produsului] atunci când este utilizat pe piele.

În cazul în care informațiile referitoare la medicament includ deja recomandări similare sau mai stricte referitoare la utilizarea în timpul sarcinii, recomandările similare sau mai stricte rămân valabile și ar trebui respectate.

În cazul în care informațiile referitoare la medicament nu indică efecte teratogenice sau expunere sistemică relevantă, exemplificate mai jos, acest text ar trebui șters (a se vedea mai jos):

~~Deși nu există indicii privind efectele teratogenice și nu s-au atins nivelurile sistemice necesare,~~
preparatul nu ar trebui utilizat în primele două trimestre de sarcină din cauza efectului său asupra
sintezei de prostaglandină.

Forme sistemice

Sindrom Kounis

SmPC

Secțiunea 4.4

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

(...)

Au fost raportate cazuri de sindrom Kounis la pacienții tratați cu [denumirea produsului]. Sindromul Kounis se definește ca simptome cardiovasculare secundare unei reacții alergice sau de hipersensibilitate- asociat cu constricția arterelor coronare și cu potențial de a provoca infarct miocardic.

Secțiunea 4.8

Afecțiuni cardiace

Sindrom Kounis (frecvența: *necunoscută*)

Prospect

Secțiunea 2, Atenționări și precauții

Ce trebuie să știți înainte de a lua [denumirea produsului]

Au fost raportate semne ale unei reacții alergice la acest medicament, inclusiv probleme respiratorii, tumefierea feței și a zonei gâtului (angioedem), durere în piept, în cazul administrării de ibuprofen. Opriti imediat administrarea de [denumirea produsului] și contactați-l imediat pe medicul dvs. sau serviciul de urgențe medicale dacă observați oricare dintre aceste semne.

Secțiunea 4, Posibile efecte secundare

Durere în piept, ce poate reprezenta semnul unei reacții alergice grave, numită sindrom Kounis

Forme sistemice și topice

Reacții adverse cutanate severe (RACS-uri)

SmPC

Secțiunea 4.4

~~Reacții severe la nivelul pielii~~ **Reacții adverse cutanate severe (RACS-uri)**
~~Reacții severe la nivelul pielii,~~ **Reacții adverse cutanate severe (RACS-uri)**, unele letale, precum
inclusiv dermatită exfoliativă, eritem multiform, sindromul Stevens-Johnson (SSJ), Necroliză
Epidermică Toxică (TEN), și Reacție indusă medicamentos cu eozinofilie și afectare sistemică (sindrom
DRESS), **și** pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), **ce pot pune viața în pericol sau pot
fi fatale**, au fost raportate în ~~conexiune~~ **asociere** cu utilizarea NSAID-urilor **ibuprofen** (a se vedea

secțiunea 4.8). Riscul apariției acestor reacții este cel mai ridicat la începutul tratamentului. **Majoritatea acestor reacții au survenit în majoritatea cazurilor survenind în timpul primei luni.** Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată în legătură cu produsele ce conțin ibuprofen.

Dacă apar semne și simptome ce sugerează aceste reacții ibuprofenul ar trebui întrerupt **retras imediat și luat în considerare un tratament alternativ (după caz).** la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate adverse, precum erupție cutanată, leziuni ale mucoasei sau alte semne de hipersensibilitate.

Secțiunea 4.8 [aplicabilă DAPP-urilor ce nu au e PT-urile individuale listate]

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare	Reacții adverse cutanate severe (RACS-uri) (inclusiv Eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică)
Necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Prospect

Secțiunea 2 - Ce trebuie să știți înainte de a folosi <denumirea produsului>

Atenționări și precauții - Acordați o atenție specială <denumirea produsului>:

Reacții cutanate grave, inclusiv dermatită exfoliativă, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție la medicament cu eozinofilie și afectare sistemică (DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu <ibuprofen>. Opreți utilizarea <denumirea produsului> și solicitați îngrijiri medicale imediat dacă observați orice simptome conexe acestor reacții cutanate grave descrise în secțiunea 4.

Secțiunea 4 - Posibile efecte secundare

Opreți utilizarea <ibuprofen> și solicitați îngrijiri medicale imediat dacă observați oricare dintre simptomele de mai jos:

- **pete roșii plate, cu un centru proeminent sau pete circulare pe trunchi, deseori cu vezicule centrale, piele exfoliată, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții cutanate grave pot fi precedate de febră și simptome pseudogripale [dermatită exfoliativă, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică].**
- **Erupție generalizată, temperatură ridicată a corpului și noduli limfatici măriți (sindrom DRESS).**
- **O erupție generalizată de culoare roșie, solzoasă, cu denivelări subcutanate și vezicule, însoțită de febră. De obicei simptomele apar la începutul tratamentului (pustuloză exantematică generalizată acută).**

În cazul în care informațiile referitoare la medicament includ deja recomandări similare sau mai stricte referitoare la RACS-uri, recomandările similare sau mai stricte rămân valabile și ar trebui respectate.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Întâlnirea CMDh, octombrie 2023
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	26 noiembrie 2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	25 ianuarie 2024