

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia <rozhodnutí> o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku ibuprofén, ibuprofén lyzín (neindikovaný pri ductus arteriosus), ibuprofén/kofeín, sú vedecké závery nasledovné:

Informácie o **topických farmaceutických formách ibuprofenu** sa majú aktualizovať (podľa potreby Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.3, 4.6 a Písomná informácia pre používateľa), aby sa poukázalo na kontraindikácie pri používaní počas posledného trimestra tehotenstva, takisto odporúčania vyhýbať sa používaniu počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, ak to nie je zjavne nevyhnutné, a ak je, užívať čo najmenšiu možnú dávku počas čo najkratšej liečby.

Pokiaľ ide o **Kounisov syndróm**, bolo identifikovaných spolu 9 publikácií (3 zverejnené počas obdobia, na ktoré sa vzťahuje PSUR) a ďalších 6 medzi rokmi 2010 a 2020 (bez súčasne pôsobiacich faktorov poukazujúcich na kauzálnu súvislosť medzi užívaním ibuprofenu a nástupom Kounisovho syndrómu).

Po zvážení všetkých vyššie uvedených informácií, na základe celkového počtu 9 podnetných prípadov a pri zohľadnení toho, že Kounisov syndróm je nedostatočne diagnostikovaný život ohrozujúci výnimočný zdravotný stav (a zdravotníci a pacienti by mohli osôh z informácií uvedených v informáciách o lieku ohľadne príslušnej **systémovej formy ibuprofenu**, nakoľko by sa čo najskôr po nástupe prvých príznakov mohlo pristúpiť k adekvátnej liečbe), sa dostupné fakty pokladajú za postačujúce na stanovenie kauzálnej súvislosti medzi Kounisovým syndrómom a ibuprofénom a legitimujú príslušné aktualizácie v Súhrne charakteristických vlastností lieku, časť 4.4, 4.8 a v Písomnej informácii pre používateľa.

Pri **závažných kožných nežiaducich reakciách (SCARs)** PRAC napriek nedostatočnému počtu prípadov (možno v dôsledku nedostatočného nahlásovania) usúdil, že informácie o topických liekoch s obsahom ibuprofenu už upozorňujú na to, že ani pri nanášaní lieku na kožu nemožno vylúčiť systémové reakcie (napr. poškodenie obličiek). Existuje nepriamy dôkaz, že riziko DRESS pri niektorých liekoch závisí od dávky, no informácie o tom, či to platí aj pri ibuprofene, neexistujú. Na druhej strane lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) je závažná nežiaduca reakcia na liek. Klinické prejavy sú heterogénne. Latencia medzi začiatkom podávania lieku a nástupom ochorenia je dlhá, zvyčajne medzi dvomi až ôsmymi týždňami. Za DRESS sa považuje T-lymfocytní sprostredkovaná oneskorená reakcia z precitlivenosti. Odhaduje sa, že sa vyskytuje u 0,9 až 2 z 100 000 pacientov ročne, no riziko vzniku DRESS sa pri každom lieku líši. V prípade možnosti rozvinutia DRESS treba ihneď prestať podávať podozrivý liek. Varovanie je veľmi dôležité najmä v prípade lieku dostupného bez lekárskeho predpisu. Je známe, že NSAID vrátane ibuprofenu môžu spôsobiť DRESS. Existuje viacero spontánných hlásení o systémovej forme a aj niekoľko hlásení o topickej forme. Nízky výskyt týchto nežiaducich reakcií a nedostatočné nahlásovanie môže vysvetľovať veľmi nízky počet hlásení v bezpečnostných databázach napriek rozsiahlemu používaniu. Preto PRAC v rámci preventívnych opatrení súhlasil so zaradením DRESS aj do informácií o topicky používaných liekoch s obsahom ibuprofenu. Okrem toho PRAC po zohľadnení smernice k SCARs a po zvážení, že udalosti so SCARs sa už uvádzajú v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.8 viacerých MAH, pričom niektoré sa už aktualizovali aj v časti 4.4, dospel k záveru, že aktualizácia informácií o lieku a smernice k SCARs je potrebná pri **topickej aj systémovej forme ibuprofenu**.

Po preskúmaní odporúčaní PRAC s ním CMDh súhlasí v celkových záveroch a dôvodoch odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia <rozhodnutí> o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ibuprofén, ibuprofén lyzín (neindikovaný pri ductus arteriosus) ibuprofén/kofeín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku(ov) obsahujúceho(ich) ibuprofén, ibuprofén lyzín (neindikovaný pri ductus arteriosus) ibuprofén/kofeín, je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh odporúča zmeniť podmienky rozhodnutia <rozhodnutí>o registrácii.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný <registrované> liek <lieky>

Topické formy

Používanie počas tehotenstva

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6

/.../

- tretí trimester tehotenstva

- Časť 4.6

[...] Tehotenstvo

Klinické údaje o používaní topickej formy [názov lieku] počas tehotenstva nie sú k dispozícii. Aj v prípade nižšej systémovej expozície v porovnaní s perorálnym podávaním nie je známe, či systémová expozícia [názov lieku] po topickom podávaní môže poškodiť embryo/plod. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa [názov lieku] nemá používať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak sa použije, dávka by mala byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môže systémové používanie inhibítorov syntézy prostaglandínu vráťane [názov lieku] vyvolať kardiopulmonálnu a renálnu toxicitu u plodu. Na konci tehotenstva môže dôjsť k predĺženiu krvácania u matky a dieťaťa a k oneskoreniu pôrodu. Preto je [názov lieku] kontraindikovaný počas posledného trimestra tehotenstva (pozri časť 4.3).

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> [názov lieku]

Nepoužívajte <názov lieku>

Ak ste v posledných 3 mesiacoch tehotenstva. Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

.../

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

[názov lieku] nepoužívajte, ak ste v posledných 3 mesiacoch tehotenstva. [názov lieku] nemáte používať počas prvých 6 mesiacov tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a ak vám to neodporučí váš lekár. Ak potrebujete liečbu počas tohto obdobia, má sa použiť čo najnižšia dávka po čo najkratšiemu čase.

Perorálne formy (napr. tablety) [názov lieku] môžu u nenarodeného dieťaťa spôsobiť nežiaduce účinky. Nie je známe, či sa rovnaké riziko vzťahuje na [názov lieku], keď sa používa na kožu .

Ak sa v informáciách o lieku už uvádzajú podobné alebo prísnejšie rady ohľadne jeho používania počas tehotenstva, sú a zostávajú v platnosti.

Ak sú v informáciách o lieku vyhlásenia, ktoré neindikujú teratogénne účinky alebo neuvádzajú relevantnú systémovú expozíciu ako na príklade nižšie, tento text by sa mal vymazať:

~~Hoci neexistujú indikácie o teratogénnych účinkoch a nedosiahli sa požadované systémové hladiny, Liek~~

sa nemá používať počas prvých dvoch trimestrov tehotenstva kvôli jeho účinku na syntézu prostaglandínu.

Systémové formy

Kounisov syndróm

Súhrn charakteristických vlastností lieku

• Časť 4.4

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

(...)

U pacientov liečených [názov lieku] sa hlásili prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm sa definuje ako sekundárne kardiovaskulárne príznaky pri alergickej reakcii alebo reakcii z precitlivenosti spojené so zúžením koronárnych ciev, čo môže viesť k infarktu myokardu.

Časť 4.8

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Kounisov syndróm (frekvencia: *Neznáma*)

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2, Upozornenia a opatrenia

Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> [názov lieku]

Pri ibuprofene boli hlásené prejavy alergickej reakcie na tento liek vrátane ťažkostí s dýchaním, opuchu tváre a krku (angioedém) a bolesti hrudníka. Ak si všimnete niektorý z týchto prejavov, okamžite prestaňte používať [názov lieku] a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo pohotovosť.

Časť 4, Možné vedľajšie účinky

Bolesť hrudníka, čo môže byť prejav možnej závažnej alergickej reakcie nazývanej Kounisov syndróm.

Systémové a topické formy

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

• Časť 4.4

Závažné kožné reakcie Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

Závažné kožné reakcie, V súvislosti s používaním ibuprofenu boli hlásené **závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)**, niektoré smrteľné, ako aj zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN), reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) a akútnu generalizovanú exantematóznou pustulózou (AGEP), ktorá môže byť život ohrozujúca alebo smrteľná (pozri časť 4.8). Riziko výskytu takýchto reakcií je najväčšie na začiatku liečby. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas majoritný podiel prípadov sa vyskytol počas prvého mesiaca. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén sa hlásila akútna generalizovaná exantematická pustulóza (AGEP).

Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba ibuprofénom sa má okamžite vysadiť, prerušiť a má sa zvažovať alternatívna liečba (podľa potreby). ~~pri prvom prejave znakov a symptómov závažných kožných reakcií ako je vyrážka, poranenia sliznice alebo iný príznak precitlivenosti.~~

Časť 4.8 [platí pre držiteľov rozhodnutia o registrácii lieku, ktorý majú uvedené jednotlivé PT]

Poruchy kožného a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) (vrátane multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy, Stevensov-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy)
Neznáme	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2 - Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku >

Upozornenia a opatrenia - Pri <názov lieku> osobitne venujte pozornosť:

V súvislosti s liečbou <ibuprofénom> boli hlásené závažné kožné reakcie vrátane exfoliatívnej dermatitídy, multiformného erytému, Stevensov-Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy, liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP). Ak si všimnete niektorý z príznakov súvisiaci so závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4., prestaňte používať <názov lieku> a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Časť 4. - Možné vedľajšie účinky

Ak si všimnete niektorý z nasledujúcich príznakov, prestaňte používať <názov lieku> a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc:

- Červenasté nevystupujúce terčovité alebo okrúhle fláky na trupe, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, na nose, pohlavných orgánoch a v očiach. Týmto závažným vyrážkam môže predchádzať zvýšená teplota a príznaky ako pri chrípke [exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza].
- Rozsiahly výsyp vyrážky, vysoká teplota a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm DRESS).
- Rozsiahly výsyp červenej šupinatej vyrážky s hrčkami pod kožou a pľuzgiermi sprevádzaný horúčkou. Príznaky sa zvyčajne vyskytujú na začiatku liečby (akútna generalizovaná exantematózna pustulóza).

Ak sa už v informáciách o lieku uvádzajú podobné alebo prísnejšie rady ohľadne SCARS, sú a zostávajú v platnosti.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh, október 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	26. novembra 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	25. januára 2024