

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ibuprofen, ibuprofenijev lizinat (ni indiciran pri Botallovem vodu), ibuprofen/kofein, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Informacije o zdravilu (ustrezni deli poglavij 4.3 in 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo) za **lokalne farmacevtske oblike ibuprofena** je treba posodobiti, in sicer je treba poudariti kontraindikacije za uporabo v zadnjem trimesečju nosečnosti ter priporočila, ki odsvetujejo uporabo v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, razen če je uporaba nujno potrebna, in v tem primeru naj bo odmerek čim manjši, zdravljenje pa naj traja najkrajši možen čas.

V zvezi s **Kounisovim sindromom** je bila na podlagi skupno devetih publikacij (tri publikacije so bile objavljene v obdobju, ki ga pokriva poročilo PSUR, preostalih šest pa je bilo objavljenih med letoma 2010 in 2020) brez zavajajočih dejavnikov ugotovljena vzročna povezava med uporabo ibuprofena in pojavom Kounisovega sindroma.

Ob upoštevanju vsega zgoraj navedenega in glede na skupno devet primerov, ki kažejo na to, da je diagnosticiranje življenjsko nevarnega Kounisovega sindroma še vedno nezadostno (zdravstvenim delavcem in bolnikom pa bi koristile informacije o tem v informacijah o zdravilu za **sistemske farmacevtske oblike ibuprofena**, saj bi se ustrezno zdravljenje lahko začelo čim prej po pojavu prvih simptomov), so razpoložljivi dokazi zadostni za potrditev vzročne povezave med Kounisovim sindromom in ibuprofenom ter upravičujejo posodobitev informacij o zdravilu v ustreznih delih poglavij 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo.

V zvezi s **hudimi kožnimi neželenimi učinki (SCAR – severe cutaneous adverse reactions)** odbor PRAC kljub pomanjkanju primerov (morda zaradi nezadostnega poročanja) meni, da informacije o zdravilu za zdravila za lokalno uporabo, ki vsebujejo ibuprofen, že vključujejo opozorilo, da sistemskih reakcij (npr. okvare ledvic) ni mogoče izključiti, tudi če se zdravilo uporablja na koži. Obstajajo posredni dokazi, da je tveganje za reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) pri nekaterih zdravilih odvisno od odmerka, vendar ni podatkov, ali to velja tudi za ibuprofen. Po drugi strani pa velja reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) za hudo neželeno reakcijo na zdravilo. Klinična slika je heterogena. Latenca med začetkom uporabe zdravila in pojavom bolezni je dolga, običajno od dva do osem tednov. Sindrom DRESS velja za zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, ki jo povzročijo celice T. Po ocenah se pojavi pri 0,9 do 2 primerih na 100 000 bolnikov na leto, vendar se tveganje za pojav sindroma DRESS razlikuje od zdravila do zdravila. V primeru suma na pojav sindroma DRESS zaradi zdravila je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti. To opozorilo je zelo pomembno zlasti v primeru zdravil, ki se izdajajo brez recepta. Znano je, da lahko nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z ibuprofenom, povzročijo sindrom DRESS. Obstaja več spontanih poročil o sistemskih farmacevtskih oblikah, pa tudi nekaj o farmacevtskih oblikah za lokalno uporabo. Majhna pogostnost tega neželenega učinka zdravila in nezadostno poročanje lahko pojasnita zelo majhno število poročil v podatkovnih bazah o varnosti zdravila kljub njegovi široki uporabi. Zato je odbor PRAC kot previdnostni ukrep predlagal, da se sindrom DRESS vključi v informacije o zdravilu tudi za zdravila za lokalno uporabo, ki vsebujejo ibuprofen. Poleg tega je odbor PRAC ob upoštevanju smernic o hudih kožnih neželenih učinkih in dejstva, da so dogodki, povezani s hudimi kožnimi neželenimi učinki, že navedeni v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila več imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, medtem ko so drugi imetniki že posodobili tudi poglavje 4.4, zaključil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti skladno s smernicami glede hudih kožnih neželenih učinkov tako pri **lokalnih kot pri sistemskih farmacevtskih oblikah ibuprofena**.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina za usklajevanje postopkov z medsebojnim priznavanjem in decentraliziranih postopkov za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) strinja s splošnimi ugotovitvami in razlogi za priporočilo odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ibuprofen, ibuprofenjev lizinat (ni indiciran pri Bottalovem vodu), ibuprofen/kofein skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ibuprofen, ibuprofenjev lizinat (ni indiciran pri Bottalovem vodu), ibuprofen/kofein, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Lokalne farmacevtske oblike

Uporaba med nosečnostjo –

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.3

/.../

– tretje trimesečje nosečnosti

- Poglavlje 4.6

[...] Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila [ime zdravila] v farmacevtskih oblikah za lokalno uporabo med nosečnostjo ni. Čeprav je sistemska izpostavljenost manjša v primerjavi s peroralno uporabo, ni znano, ali lahko sistemska izpostavljenost zdravilu [ime zdravila], dosežena po lokalni uporabi, škoduje zarodku/plodu. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti naj se zdravilo [ime zdravila] ne uporablja, razen če je to nujno potrebno. Če se uporablja, mora biti odmerek čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko sistemska uporaba zaviralcev prostaglandin sintetaze, vključno z zdravilom [ime zdravila], pri plodu povzroči kardiopulmonalno in ledvično toksičnost. Ob koncu nosečnosti se lahko tako pri materi kot pri otroku pojavi podaljšan čas krvavitve, porod pa je lahko zapoznel. Zaradi tega je uporaba zdravila [ime zdravila] v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Navodilo za uporabo

Poglavlje 2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli/uporabili> zdravilo [ime zdravila]

Ne uporabljajte zdravila <ime zdravila>

če ste v zadnjih treh mesecih nosečnosti.

Nosečnost, dojenje in plodnost

.../

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila [ime zdravila] ne uporabljajte, če ste v zadnjem trimesečju nosečnosti. V prvih šestih mesecih nosečnosti zdravila [ime zdravila] ne uporabljajte, razen če je to nujno potrebno in vam ga je svetoval zdravnik. Če potrebujete zdravljenje v tem obdobju, je treba uporabiti najmanjši odmerek, zdravljenje pa naj traja najkrajši možen čas.

Peroralne farmacevtske oblike [ime zdravila] (npr. tablete) lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenem otroku. Ni znano, ali enako tveganje velja tudi pri uporabi zdravila [ime zdravila] na koži.

Če informacije o zdravilu že vključujejo podobno ali strožje priporočilo glede uporabe med nosečnostjo, to priporočilo velja še naprej in ga je treba obdržati.

Če informacije o zdravilu vsebujejo izjave, ki kažejo, da ni teratogenih učinkov ali ustrezne sistemske izpostavljenosti, kot je prikazano spodaj, je treba to besedilo črtati (glejte spodaj):

~~Čeprav ni dokazov o teratogenih učinkih in zahtevane sistemske ravni niso bile dosežene, se zdravilo zaradi učinka na prostaglandin sintetazo ne sme uporabljati v prvih dveh tretjinah nosečnosti.~~

Sistemske farmacevtske oblike

Kounisov sindrom

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

(...)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom [ime zdravila], so poročali o primerih Kounisovega sindroma. Kounisov sindrom je bil opredeljen kot kardiovaskularni simptomi, ki se pojavijo sekundarno po alergijski ali preobčutljivostni reakciji, povezani z zožitvijo koronarnih arterij, kar lahko privede do miokardnega infarkta.

Poglavje 4.8

Srčne bolezni

Kounisov sindrom (pogostnost: *neznana pogostnost*)

Navodilo za uporabo

Poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Pri ibuprofenu so poročali o znakih alergijske reakcije na to zdravilo, vključno s težavami z dihanjem, otekanjem obraza in vratu (angioedem) ter bolečinami v prsnem košu. Če opazite katerega od teh znakov, takoj prenehajte uporabljati zdravilo [ime zdravila] in se nemudoma obrnite na svojega zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč.

Poglavje 4, Možni neželeni učinki

Bolečina v prsnem košu, ki je lahko znak potencialno resne alergijske reakcije, imenovane Kounisov sindrom.

Sistemske in lokalne farmacevtske oblike

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

~~Hude kožne reakcije~~ Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)

V ~~povezavi zvezi~~ z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) **ibuprofena** (glejte poglavje 4.8) so poročali o ~~hudih kožnih reakcijah~~, **hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR– severe cutaneous**

adverse reactions), nekaterih s smrtnim izidom, kot so vključno z eksfoliativnim dermatitisom, multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), in reakcijao na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenjsko nevarni ali usodni. Tveganje za pojav takšnih reakcij je največje na začetku zdravljenja. Večina teh reakcij se je pojavila saj se večina primerov pojavi v prvem mesecu. V zvezi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP).

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z ibuprofenom nemudoma prekiniti-ukiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (kot je ustrezno). ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaj, lezije na sluznici, ali ob katerem koli drugem znaku preobčutljivosti.

Poglavje 4.8 [velja za imetnike dovoljenja za promet, ki imajo navedene posamezne prednostne izraze]

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki	Hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo)
Neznana pogostnost	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo <ime zdravila>

Opozorila in previdnostni ukrepi – Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila <ime zdravila>:

V povezavi z zdravljenjem z <ibuprofenom> so poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ter akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP). Če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo <ime zdravila> in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Poglavje 4 – Možni neželeni učinki

Prenehajte uporabljati <ibuprofen> in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- Rdečkaste lise na trupu v obliki tarče ali kroga, ki niso privzdignjene in imajo v sredini pogosto mehurje, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi [eksfoliativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza].
- Razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS).
- Rdeč, luskastr razširjen izpuščaj z bulami pod kožo ter mehurji, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura. Simptomi se običajno pojavijo na začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemska pustuloza).

Če informacije o zdravilu že vključujejo podobno ali strožje priporočilo glede uporabe v primeru hudih kožnih neželenih učinkov, to priporočilo velja še naprej in ga je treba obdržati.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	26. november 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	25. januar 2024