

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den eller de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för ibuprofen, ibuprofenlysin (ej för indikation ductus arteriosus) och ibuprofen/koffein dras följande vetenskapliga slutsatser:

Produktinformationen för **topiska läkemedelsformer av ibuprofen** ska uppdateras (produktresuméns avsnitt 4.3, 4.6 samt bipacksedeln i enlighet med detta) för att understryka kontraindikationen för användning under graviditetens sista trimester såväl som rekommendationer om att undvika användning under första och andra trimestern av graviditeten, såvida det inte är absolut nödvändigt, och i sådana fall använda lägsta möjliga dos under kortast möjliga behandlingsperiod.

Med hänsyn till **Kounis syndrom** har sammanlagt 9 publikationer identifierats (varav 3 publicerades under perioden som täcks av PSUR) samt ytterligare 6 mellan 2010 och 2020 (utan förväxlingsfaktorer och som pekade på ett orsakssamband mellan intag av ibuprofen och uppkomst av Kounis syndrom). Mot bakgrund av ovanstående, med tanke på totalt 9 indikativa fall och med beaktande av att Kounis syndrom är ett underdiagnostiserat, livshotande tillstånd (och att sjukvårdspersonal och patienter skulle dra nytta av information om detta i produktinformationen för **systemiska beredningar av ibuprofen** eftersom adekvat behandling skulle kunna inledas så snart som möjligt efter att de första symtomen uppträder) anses tillgängliga bevis vara tillräckliga för att fastställa ett orsakssamband mellan Kounis syndrom och ibuprofen och motivera uppdateringar av produktresumén, avsnitt 4.4, 4.8 samt bipacksedeln i enlighet med detta.

Vad gäller **allvarliga kutana biverkningar (SCAR)** ansåg PRAC, trots bristen på fall (kanske på grund av underrapportering), att produktinformationen för topiska produkter som innehåller ibuprofen redan varnar för att systemiska reaktioner (t.ex. njurskador) inte kan uteslutas, även när produkten appliceras på huden. Det finns indirekta bevis för att risken för läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) med vissa läkemedel är dosberoende, men ingen information finns som visar om detta även är fallet med ibuprofen. Å andra sidan är läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) en allvarlig biverkning. Den kliniska bilden varierar. Latensen mellan att läkemedlet börjar ges och sjukdomsuppkomst är fördröjd, vanligtvis med mellan två och åtta veckor. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) betecknas som en T-cellsmedierad, försenad överkänslighetsreaktion. Den uppskattas förekomma i 0,9 till 2 per 100 000 patienter per år. Risken för att utveckla läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) varierar dock från läkemedel till läkemedel. Behandling med det misstänkta läkemedlet ska avbrytas omedelbart om det föreligger en risk för läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Denna varning är mycket viktig, i synnerhet när det gäller ett receptfritt läkemedel. Det är välkänt att icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive ibuprofen, kan orsaka läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Det finns flera spontanrapporter om reaktioner mot systemiska beredningar, men också ett fåtal mot topiska beredningar. Den låga frekvensen av denna biverkning samt underrapportering kan förklara det mycket låga antal av rapporter i säkerhetsdatabaser, trots den omfattande användningen. Som en försiktighetsåtgärd samtyckte PRAC därför till att läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) även inkluderas i produktinformationen för läkemedel med topiska beredningar som innehåller ibuprofen. Med hänsyn till riktlinjerna för allvarliga kutana biverkningar (SCAR) och med tanke på att SCAR-biverkningar redan är listade i produktresuméns avsnitt 4.8 hos flera innehavare av godkännande för försäljning, medan andra också redan har uppdaterat avsnitt 4.4, drog dessutom PRAC slutligen slutsatsen att uppdateringar av produktinformationen som ligger i linje med riktlinjerna

för allvarliga kutana biverkningar (SCAR) anses nödvändiga för både **topiska och systemiska beredningar med ibuprofen**.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendationer instämmer CMDh i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl för rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ibuprofen, ibuprofenlysin (ej för indikation vid ductus arteriosus), ibuprofen/koffein anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller ibuprofen, ibuprofenlysin (ej för indikation vid ductus arteriosus) eller ibuprofen/koffein är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännande för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar av produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Topiska beredningar

Användning under graviditet –

Produktresumé

- Avsnitt 4.3

/.../

- tredje trimestern av graviditet

- Avsnitt 4.6

[...] Graviditet

Det finns inga kliniska data från användning av topiska formuleringar av [läkemedlets namn] under graviditet. Även om den systemiska exponeringen är lägre jämfört med oral administrering, är det inte känt om den systemiska exponeringen för [läkemedlets namn] som uppnås efter topisk administrering kan vara skadlig för ett embryo/foster. Under graviditetens första och andra trimester ska [läkemedlets namn] inte ges om det inte är absolut nödvändigt. Om det används ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under graviditetens tredje trimester kan systemisk användning av prostaglandinsyntetasinhibitorer, inklusive [läkemedlets namn], inducera kardiopulmonell och renal toxicitet hos fostret. I slutet av graviditeten kan förlängd blödningstid inträffa hos både mor och barn, och förlossningen kan försenas. Därför är [läkemedlets namn] kontraindicerat under den sista trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3)

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> [läkemedlets namn]

Använd inte [läkemedlets namn]

Om du är i de sista tre månaderna av graviditeten

Graviditet, amning och fertilitet

.../

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte [läkemedlets namn] om du är i de sista tre månaderna av graviditeten. Du ska inte använda [läkemedlets namn] under graviditetens sex första månader om det inte är absolut nödvändigt och sker på din läkares inrådan. Om du behöver behandling under den här perioden ska du använda den lägsta möjliga dosen under så kort tid som möjligt.

Orala former (t.ex. tabletter) av [läkemedlets namn] kan ha negativa effekter på ditt ofödda barn. Det är inte känt om samma risk gäller för [läkemedlets namn] när det används på huden.

Om produktinformationen redan innehåller liknande eller striktare råd om användning under graviditet ska det liknande eller striktare rådet gälla och ska förbli.

Om produktinformationen innehåller uttalanden som inte indikerar några teratogena effekter eller någon relevant systemisk exponering, som i exemplet nedan, ska denna text utgå (se nedan):

~~Även om det inte finns några tecken på teratogena effekter och de erforderliga systemiska nivåer inte har uppnåtts ska preparatet ska inte användas under de första två tredjedelarna av graviditeten på grund av dess effekt på prostaglandinsyntesen.~~

Systemiska beredningar

Kounis syndrom

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

(...)

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med [läkemedlets namn]. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom sekundärt till en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion och är förknippat med koronar artärkonstriktion som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

Avsnitt 4.8

Hjärtat

Kounis syndrom (frekvens: *Ingen känd frekvens*)

Bipacksedel

Avsnitt 2, Varningar och försiktighet

Vad du behöver veta innan du tar [läkemedlets namn]

Tecken på en allergisk reaktion mot detta läkemedel, inklusive andningssvårigheter, svullnad av ansikte och hals (angioödem) och bröstsmärta har rapporterats med ibuprofen. Sluta omedelbart att ta [läkemedlets namn] och kontakta omedelbart din läkare eller akutmottagningen om du upplever några av dessa tecken.

Avsnitt 4, Eventuella biverkningar

Bröstsmärta, vilket kan vara ett tecken på en potentiellt allvarlig allergisk reaktion som kallas Kounis syndrom

Systemiska och topiska beredningar

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Dermatologiska effekter **Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)**

Allvarliga hudreaktioner, **Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)**, vissa med fatal utgång, till exempel inklusive exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS-syndrom), **och** akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), **vilka kan vara livshotande eller dödliga**, har rapporterats i samband med användning av NSAID **ibuprofen** (se avsnitt 4.8). ~~Risken för sådana reaktioner är störst i början av behandlingen,~~ **De flesta av dessa**

reaktioner inträffade inom majoriteten av fallen under den första månaden. Akut Generalised Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen sättas ut **omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall)**. vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, till exempel hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

Avsnitt 4.8 [gäller för innehavare av godkännande för försäljning som har listat de individuella föredragna termerna (preferred terms, PT)]

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta	Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)
Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS-syndrom) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

Bipacksedel

Avsnitt 2 – Vad du behöver veta innan du tar [läkemedlets namn]

Varningar och försiktighet – Var särskilt försiktig med [läkemedlets namn]:

Allvarliga hudreaktioner inklusive exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med behandling med <ibuprofen>. Sluta ta [läkemedlets namn] och sök omedelbart läkarvård om du upplever några av de symptom som är relaterade till de allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Avsnitt 4 – Eventuella biverkningar

Sluta ta <ibuprofen> och sök omedelbart läkarvård om du märker något av följande symptom:

- **rödaktiga, icke upphöjda, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten; hudavlossning; sår i mun, hals, näsa, ögon och runt könsorgan. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symptom [exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys].**
- **Utbredda hudutslag, hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar (DRESS-syndrom).**
- **Röda, fjällande utbredda utslag med knölar under huden och blåsor tillsammans med feber. Symtomen uppträder vanligtvis i början av behandlingen (akut generaliserad exantematös pustulos).**

Om produktinformationen redan innehåller liknande eller strängare rekommendationer angående allvarliga kutana biverkningar (SCAR) ska de liknande eller strängare rekommendationerna ses som giltiga och behållas.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	26 november 2023
Medlemsstaternas implemetering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	25 januari 2024