

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro ibuprofen, ibuprofen-lysin (neindikovaný při ductus arteriosus), ibuprofen/kofein byly přijaty tyto vědecké závěry:

Informace o přípravcích **topických lékových forem obsahujících ibuprofen** by měly být aktualizovány (SmPC bod 4.3, 4.6 a odpovídajícím způsobem i příbalová informace), tak aby byla zdůrazněna kontraindikace podávání během posledního trimestru těhotenství, a také doporučení, že ibuprofen nemá být podáván během prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je užívání nezbytné, přípravek má být užíván v co nejnížší možné dávce po nejkratší dobu.

S ohledem na **Kounisův syndrom** bylo souhrnně identifikováno 9 publikací (3 byly publikovány v období, na které se vztahoval interval PSUR) a dalších 6 bylo publikováno v letech 2010–2020 (tyto publikace byly bez matoucích faktorů a poukazovaly na příčinnou souvislost mezi užíváním ibuprofenu a vznikem Kounisova syndromu). Po zvážení všech výše uvedených dat, a vzhledem k celkem 9 nasvědčujícím případům a skutečnosti, že Kounisův syndrom je poddiagnostikovanou život ohrožující lékařskou příhodou (na základě toho, že adekvátní léčba má být zahájena co nejdříve po pozorování prvních příznaků, je uvedení tohoto rizika v informacích o přípravku u **systémových forem ibuprofenu** považováno za prospěšné pro zdravotníky i pacienty), jsou dostupné důkazy považovány za dostatečné ke stanovení příčinné souvislosti mezi Kounisovým syndromem a ibuprofenem i pro aktualizaci SmPC bodu 4.4, 4.8 a odpovídajícím způsobem i příbalové informace.

Co se týče **závažných kožních nežádoucích reakcí (SCARs)**, i přes nedostatek případů (možná i v důsledku podhlásivosti) výbor PRAC vzal v potaz, že informace o přípravku u topických lékových forem obsahujících ibuprofen již upozorňují, že systémové reakce (např. poškození ledvin) nelze vyloučit ani při aplikaci topické formy přípravku. Existují nepřímé důkazy, že riziko DRESS u některých léčiv závisí na dávce, ale nejsou k dispozici informace, zda je tomu tak i v případě ibuprofenu. Na druhou stranu léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) představuje závažný nežádoucí účinek léku. Klinický obraz je heterogenní. Latence mezi zahájením léčby a nástupem reakce je prodloužená, obvykle mezi dvěma až osmi týdny. DRESS je považována za T-buňkami zprostředkovanou opožděnou reakci přecitlivělosti. Odhaduje se, že se vyskytuje u 0,9 až 2 na 100 000 pacientů ročně, nicméně riziko vzniku DRESS se u jednotlivých léčiv liší. Pokud se objeví možné symptomy DRESS, podezřelý lék má být okamžitě vysazen. Toto upozornění je velmi důležité zejména v případě léčiv, která nejsou vázána na lékařský předpis. Je dobře známo, že NSAID včetně ibuprofenu mohou způsobit DRESS. Existuje několik spontánních hlášení u systémových forem ibuprofenu, ale také několik hlášení pro topické lékové formy. Nízká četnost tohoto nežádoucího účinku a podhlásivost mohou vysvětlit velmi nízký počet hlášení v bezpečnostních databázích navzdory jejich rozsáhlému používání. Proto výbor PRAC jako preventivní opatření souhlasil s vložení rizika DRESS také do informací o přípravku u topicky podávaných léčivých přípravků obsahujících ibuprofen. Dále s přihlédnutím k pokynu pro hodnocení SCARs a vzhledem k tomu, že reakce SCARs jsou již uvedeny v bodě 4.8 SmPC u několika držitelů rozhodnutí o registraci, zatímco několik dalších držitelů již aktualizovalo také bod 4.4, výbor PRAC nakonec dospěl k závěru, že aktualizace informací o přípravku v souladu s pokynem pro hodnocení SCARs jsou považovány za nezbytné jak pro **topické, tak pro systémové formy ibuprofenu**.

Skupina CMDh po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí s celkovými závěry výboru PRAC a s odůvodněním doporučení.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ibuprofenu, ibuprofen-lysinu (neindikovaný při ductus arteriosus), ibuprofenu/kofeinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ibuprofen, ibuprofen-lysin (neindikovaný při ductus arteriosus), ibuprofenu/kofeinu zůstává beze změn, a to za podmínky, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změny podmínek rozhodnutí o registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný/léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Topické formy

Používání během těhotenství -

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

/.../

- třetí trimestr těhotenství

- Bod 4.6

[...] Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání topických forem přípravku [název přípravku] během těhotenství. I když je systémová expozice ve srovnání s perorálním podáním nižší, není známo, zda systémová expozice přípravku [název přípravku] dosažená po topickém podání může být pro embryo/plod škodlivá. Během prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být přípravek [název přípravku] používán, pokud to není zcela nezbytné. Pokud se použije, má být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Během třetího trimestru těhotenství může systémové používání inhibitorů prostaglandin-syntetázy včetně přípravku [název přípravku] u plodu vyvolat kardiopulmonální a renální toxicitu. Na konci těhotenství může dojít k prodloužení doby krvácení u matky i dítěte a porod může být opožděn. Proto je přípravek [název přípravku] v posledním trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> [název přípravku] používat

Nepoužívejte <přípravek>[název přípravku]

/.../

- **jestliže jste v posledních 3 měsících těhotenství.**

Těhotenství, kojení a plodnost

.../

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek [název přípravku] nepoužívejte, jestliže jste v posledních 3 měsících těhotenství. Přípravek [název přípravku] nepoužívejte během prvních 6 měsíců těhotenství, pokud to není zcela nezbytné a nedoporučí vám to lékař. Pokud potřebujete léčbu v tomto období, používejte co nejnižší dávku po co nejkratší dobu.

Ústy užívané lékové formy (např. tablety) <přípravku> [<název přípravku> <název léčivé látky>] mohou způsobit nežádoucí účinky u vašeho nenarozeného dítěte. Není známo, zda se stejné riziko týká i přípravku [název přípravku] při použití na kůži.

V případě, že informace o přípravku již obsahují podobné nebo přísnější doporučení pro použití v těhotenství, zůstává toto podobné nebo přísnější doporučení v platnosti a má být zachováno.

V případě, že informace o přípravku obsahují prohlášení, která neuvádějí žádné teratogenní účinky ani žádnou relevantní systémovou expozici, jak je uvedeno níže, má být tento text vymazán (viz níže):

~~Přestože neexistují žádné náznaky teratogenních účinků a nebylo dosaženo požadovaných systémových hladin,~~ přípravek nemá být používán během prvních dvou třetin těhotenství z důvodu jeho účinku na syntézu prostaglandinů.

Systémové formy

Kounisův syndrom

SmPC

Bod 4.4

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

(...)

U pacientů léčených přípravkem [název přípravku] byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Bod 4.8

Srdeční poruchy

Kounisův syndrom (frekvence: *není známo*)

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> [název přípravku] <užívat> <používat>

Upozornění a opatření

U ibuprofenu byly hlášeny příznaky alergické reakce na tento léčivý přípravek, včetně dýchacích potíží, otoku obličeje a krku (angioedém), bolesti na hrudi. Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, okamžitě přestaňte přípravek [název přípravku] <užívat> <používat> a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo lékařskou pohotovost.

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Frekvence „není známo“

Bolest na hrudi, která může být příznakem potenciálně závažné alergické reakce zvané Kounisův syndrom

Systémové a topické formy

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

SmPC

Bod 4.4

Závažné kožní reakce **Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)**

Závažné kožní reakce **Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)**, některé s fatálním výsledkem, např. zahrnující exfoliativní dermatitidu, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), **které mohou být život ohrožující nebo fatální**, byly hlášeny ve spojení v souvislosti s použitím NSAID **ibuprofenu** (viz bod 4.8). Riziko výskytu těchto reakcí je největší na začátku léčby. **Většina těchto reakcí se vyskytla během většina případů se vyskytla během prvního měsíce léčby. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).**

Pokud se objeví symptomy naznačující tyto reakce, je třeba ibuprofen **okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby)**. při prvním výskytu známek a příznaků závažných kožních reakcí, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakékoli jiné známky přecitlivělosti.

Bod 4.8 [vztahuje se na držitele rozhodnutí o registraci, kteří mají jednotlivé PT uvedené v přehledu nežádoucích účinků]

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (zahrnující erythema multiforme, exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu).
Není známo	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

Příbalová informace

Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> [název přípravku] <užívat> <používat>

Upozornění a opatření

V souvislosti s léčbou ibuprofenem byly hlášeny závažné kožní reakce zahrnující exfoliativní dermatitidu, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu, polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP). Pokud si všimnete některého z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi popsanými v bodě 4, přestaňte přípravek [název přípravku] používat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

Pokud si všimnete některého z následujících příznaků, přestaňte <přípravek> [název přípravku] <užívat> <používat> a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

- **načervenalé nevyvýšené terčovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři v centrální části, olupování kůže, vředy v ústech, hrdle, nose, na pohlavních orgánech a v očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).**
- **Rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (DRESS syndrom).**
- **Červená, šupinovitá šířící se vyrážka se zduřeninami pod kůží a puchýři provázená horečkou. Příznaky se obvykle objevují při zahájení léčby (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza).**

V případě, že informace o výrobku již obsahují podobné nebo přísnější doporučení týkající se SCAR, zůstává toto podobné nebo přísnější doporučení v platnosti a mělo by být zachováno.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	26. listopadu 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	25. ledna 2024