

London, 21 February 2018
EMA/CMDh/93680/2018
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00001711/201707

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): ibuprofen / pseudoephedrine

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 12 October 2017.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 08 February 2018.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of sections 4.4 and 4.8 of SmPC to add a warning on severe skin reactions such as acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP), and to list this adverse drug reaction with a frequency unknown. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing ibuprofen / pseudoephedrine not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(es).

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ibuprofen / Pseudoephedrin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf der Grundlage der Überprüfung von Literaturdaten ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Ibuprofen / Pseudoephedrin und dem Auftreten von schweren Hautreaktionen wie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) nicht ausgeschlossen werden kann und fordert deshalb eine entsprechende Aktualisierung der Produktinformation aller Produkte, die Ibuprofen / Pseudoephedrin enthalten. In die SmPC soll ein Warnhinweis bezüglich des Risikos von schweren Hautreaktionen wie akute generalisierte exanthematische Pustulose aufgenommen und diese Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt werden. Die Gebrauchsinformation sollte dementsprechend aktualisiert werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ibuprofen / Pseudoephedrin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Ibuprofen / Pseudoephedrin enthalten, vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ibuprofen / Pseudoephedrin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/r national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die relevanten Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text unterstrichen und in Fettdruck, gelöschter Text ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Aufnahme eines Warnhinweises wie folgt:

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen wie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) können bei Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln auftreten. Dieser akute pustulöse Ausschlag kann innerhalb der ersten beiden Behandlungstage auftreten und mit Fieber und zahlreichen, kleinen, hauptsächlich nicht-follikulären Pusteln verbunden sein, die in einem ausgedehnten ödematösen Erythem auftreten und hauptsächlich in den Hautfalten, am Rumpf und den oberen Extremitäten lokalisiert sind. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome wie Fieber, Erythem oder viele kleine Pusteln beobachtet werden, sollte die Anwendung von <Arzneimittelname> beendet und erforderlichenfalls geeignete Maßnahme ergriffen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung soll unter der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen werden:

- Schwere Hautreaktionen, einschließlich akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie eine fiebrige generalisierte Hautrötung verbunden mit Pusteln bekommen, beenden Sie die Einnahme von <Arzneimittelname> und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt. Siehe Abschnitt 4.

- Abschnitt 4

Häufigkeit „Nicht bekannt“

Plötzlich einsetzendes Fieber, eine Rötung der Haut oder viele kleine Pusteln (mögliche Anzeichen einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose - AGEP) können innerhalb der ersten 2 Tage der Behandlung mit <Arzneimittelname> auftreten. Siehe Abschnitt 2.

Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, beenden Sie die Einnahme von <Arzneimittelname> und wenden sich unverzüglich an einen Arzt.

Anhang III

Zeitplan der Implementierung dieser Position

Zeitplan der Implementierung dieser Position

Übernahme der Position der CMDh:	CMDh-Treffen Februar 2018
Weiterleitung der übersetzten Anhänge dieser Position an die zuständigen nationalen Behörden:	07. April 2018
Implementierung der Position durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Variation/Änderungsanzeige durch den Zulassungsinhaber):	06. Juni 2018