

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for naproxen er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de foreliggende data fra faglitteraturen, spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og god dokumentation, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem naproxen og DRESS i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder naproxen til systemisk brug, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af de foreliggende data om risikoen for fikseret lægemiddeludslæt (FDE) fra talrige spontane indberetninger og videnskabelig litteratur, med positiv rechallenge eller bekræftede orale provokationstest, og i betragtning af at flere systemiske naproxenholdige lægemidler til systemisk brug allerede nævner denne bivirkning i produktinformationen, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem naproxen og fikseret lægemiddeludslæt er velunderbygget. PRAC konkluderer herpå, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder naproxen til systemisk brug, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Som en forholdsregel og i lyset af foreliggende information om lægemidler i samme terapeutiske klasse bør produktinformationen for naproxenholdige lægemidler til topisk brug opdateres med ordlyden vedrørende risiciene ved brug under graviditet, så den er i overensstemmelse med den, der er vedtaget for topisk ketoprofen, flurbiprofen og ibuprofen, ibuprofen lysin (ikke indiceret ved ductus arteriosus) og ibuprofen/koffein.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for naproxen er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder naproxen, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktresuméet.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler, der indeholder naproxen, allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til denne indstilling fra CMDh.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

1. Anbefaling vedrørende lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) – med henblik på systemiske formuleringer

Følgende ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder det virksomme stof naproxen, anbefales for systemiske formuleringer (ny tekst med understregning og fed skrift, udgået tekst med gennemstregning):

Følgende tekst bør tilføjes det sted/de steder, hvor alvorlige hudreaktioner (f.eks. SJS og TEN) er anført i afsnittet om svære hudreaktioner under punkt 4.4 i produktresuméet. Hvis en tilsvarende formulering ikke allerede er tilføjet, bør den tilføjes i sin helhed. Hvis produktinformationen allerede indeholder en tilsvarende eller strengere anbefaling vedrørende SCAR er den fortsat gældende og fastholdes.

Produktresumé

Den kan f.eks. tilføjes på følgende måde, hvis produktinformationen indeholder nøjagtigt den samme ordlyd som nedenfor:

- Punkt 4.4

Alvorlige kutane bivirkninger

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, har været indberettet efter markedsføring i forbindelse med behandling med <produktnavn>. Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal <produktnavn> straks seponeres. Hvis patienten har udviklet SJS, eller TEN eller DRESS ved brug af <produktnavn>, må behandling med <produktnavn> ikke genoptages og skal permanent seponeres.

- Punkt 4.8

Systemorganklassen "Hud og subkutane væv":

Hvis DRESS allerede er omfattet af pkt. 4.8 med en anden hyppighed, bør den eksisterende hyppighed fastholdes.

Hyppighed: Ikke kendt – Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)

Indlægsseddel

Hvis navnet på de enkelte alvorlige hudreaktioner (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) ikke er nævnt i afsnittet om alvorlige hudreaktioner i den nuværende godkendte indlægsseddel, er der heller ikke behov for at ændre dette punkt (dvs. heller ikke behov for at tilføje navnet "lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer").

Punkt 2 – Det skal du vide, før du begynder at tage <produktnavn>

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner, herunder (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) ved behandling med <produktnavn>. Stop med at tage <produktnavn>, og søg straks lægehjælp, hvis du oplever symptomer på de alvorlige hudreaktioner beskrevet i punkt 4.

Punkt 4 – Bivirkninger

Stop med at tage <produkt navn>, og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Ikke kendt: Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data

Udbredt udslæt, høj legemstemperatur, forhøjede leverenzymmer, unormale blodværdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og påvirkning af andre organer (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)). Se også pkt. 2.

2. Anbefaling vedrørende fikseret lægemiddeludslæt – med henblik på systemiske formuleringer

Følgende ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder det virksomme stof naproxen, anbefales for systemiske formuleringer (ny tekst med **understregning og fed skrift, udgået** tekst med gennemstregning):

Produktresumé

- **Punkt 4.8**

Hvis FDE allerede indgår i pkt. 4.8 med anden hyppighed, bør den eksisterende hyppighed fastholdes.

Systemorganklassen "Hud og subkutane væv":

Hyppighed: Ikke kendt **fikseret lægemiddeludslæt**

Indlægsseddel

Punkt 4. Bivirkninger

Stop med at tage <produkt navn>, og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Ikke kendt: Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data

En særlig allergisk hudreaktion, der kaldes fikseret lægemiddeludslæt, som sædvanligvis opstår på samme sted(er) ved genoptaget behandling med lægemidlet og fremstår som runde eller ovale røde pletter og hævelse af huden, blæredannelse (nældefeber) og kløe.

3. Anbefaling vedrørende anvendelse under graviditet – med henblik på topiske formuleringer

Følgende ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder det virksomme stof naproxen, anbefales for topiske formuleringer (ny tekst med **understregning og fed skrift, udgået** tekst med gennemstregning):

Denne tekst skal tilpasses på nationalt plan til de eksisterende formuleringer i produktinformationen. Hvis produktinformationen allerede indeholder tilsvarende eller strengere anbefalinger vedrørende anvendelse under graviditet, er disse tilsvarende eller strengere anbefalinger fortsat gældende og

fastholdes.

Hvis produktinformationen indeholder formuleringer, der indikerer, at der ingen teratogene virkninger eller ingen relevant systemisk eksponering foreligger, skal denne tekst slettes.

Produktresumé

• Punkt 4.3

[...]

– tredje trimester af en graviditet

• Punkt 4.6

[...] Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af <produkt navn> under graviditet. Selv om det systemiske eksponeringsniveau er lavere end ved oral administration, vides det ikke, om den systemiske eksponering [produkt navn], der opnås efter topisk administration, kan være skadelig for et embryo/foster. I første og andet trimester af graviditeten bør [produkt navn] ikke anvendes, medmindre det vurderes klart nødvendigt. Hvis det anvendes, bør dosis være så lav som muligt og varigheden af behandlingen så kort som muligt.

I tredje trimester af graviditeten kan systemisk anvendelse af prostaglandinsyntesehæmmere, herunder <produkt navn>, medføre kardiopulmonal og renal toksicitet hos fosteret. Ved afslutningen af graviditeten kan der forekomme forlænget blødningstid hos både mor og barn, og fødslen kan forsinkes. [Produkt navn] er derfor kontraindiceret i sidste trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Indlægsseddel

Punkt 2. Det skal <du> vide, før <du> begynder at <tage/bruge> [produkt navn]

Anvend ikke <produkt>

Hvis du er i de sidste 3 måneder af graviditeten.

Graviditet, amning og frugtbarhed

[...]

Orale former (f.eks. tabletter) af <produkt navn> kan forårsage uønskede virkninger hos det ufødte barn. Det vides ikke, om den samme risiko gør sig gældende for [produkt navn], når det anvendes på huden.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Brug ikke <produkt navn>, hvis du er i de sidste 3 måneder af graviditeten. Du bør ikke anvende [produkt navn] i de første 6 måneder af graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt og anbefalet af din læge. Hvis du har brug for behandling i denne periode, bør du tage laveste dosis i kortest mulig tid.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i april 2024
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	Den 9. juni 2024
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgningen om ændringen):	Den 8. august 2024