

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur, aus Spontanmeldungen, einschließlich Fällen mit engem zeitlichen Zusammenhang und guter Dokumentation, ist der PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Naproxen und DRESS zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen von Naproxen enthaltenden Arzneimitteln zur systemischen Anwendung entsprechend geändert werden sollten.

Darüber hinaus ist der PRAC angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko eines fixen Arzneimittlexanthems (fixed drug eruption (FDE)) aus zahlreichen Spontanmeldungen und aus der wissenschaftlichen Literatur mit positiver Rechallenge oder bestätigtem Test der oralen Provokation und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass für mehrere systemische Naproxen enthaltende Arzneimittel diese Nebenwirkung bereits in den Produktinformationen erwähnt wird, der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Naproxen und FDE untermauert ist, und gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Naproxen für die systemische Anwendung enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Schließlich sollten als Vorsichtsmaßnahme und angesichts der verfügbaren Informationen über Arzneimittel derselben therapeutischen Klasse die Produktinformationen von Naproxen enthaltenden Arzneimitteln zur topischen Anwendung auf plausible Weise mit dem Wortlaut zu den Risiken der Anwendung während der Schwangerschaft aktualisiert werden, der dem für topisches Ketoprofen, Flurbiprofen und Ibuprofen, Ibuprofen-Lysin (nicht indiziert bei Ductus arteriosus), Ibuprofen/Coffein entspricht.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Naproxen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Naproxen enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieser PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Naproxen 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/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

1. Empfehlung zur Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) – für systemische Darreichungsformen

Folgende Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Naproxen enthalten, werden für systemische Darreichungsformen empfohlen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Der folgende Text sollte zu der/den bestehenden Stelle(n) hinzugefügt werden, an der/denen schwere Hautreaktionen (z. B. SJS und TEN) im bestehenden Absatz zu schweren Hautreaktionen in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt sind. Ist eine ähnliche Formulierung noch nicht vorhanden, sollte sie vollständig umgesetzt werden. Für den Fall, dass die Produktinformation bereits eine ähnliche oder strengere Empfehlung zu schweren Hautreaktionen enthält, bleibt diese ähnliche oder strengere Empfehlung gültig und sollte beibehalten werden.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Sie kann beispielsweise wie folgt hinzugefügt werden, falls die Produktinformation den folgenden genauen Wortlaut enthält:

- Abschnitt 4.4

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), ~~toxische~~ epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden nach der Zulassung im Zusammenhang mit der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte [Bezeichnung des Arzneimittels] unverzüglich abgesetzt werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft beendet werden.

- Abschnitt 4.8

Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“:

Wenn DRESS bereits in Abschnitt 4.8 mit anderer Häufigkeit enthalten ist, sollte die vorhandene Häufigkeit beibehalten werden.

Häufigkeit: Nicht bekannt – Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)

Packungsbeilage

Wenn der Name der einzelnen schweren Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) im Absatz zu schwerwiegenden Hautreaktionen in der aktuell zugelassenen Packungsbeilage nicht erwähnt wird, besteht keine Notwendigkeit für Änderungen dieses Absatzes (d. h. ebenfalls keine Notwendigkeit, den Namen „Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)“ hinzuzufügen).

Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] wurde über schwere

Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet. Wenden Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht weiter an und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der Symptome dieser schweren Hautreaktionen bemerken, die in Abschnitt 4 beschrieben werden.

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenden Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht weiter an und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, Erhöhung der Leberenzyme, Blutanomalien (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, die auch als DRESS bezeichnet wird). Siehe auch Abschnitt 2.

2. Empfehlung zu fixem Arzneimittelexanthem– für systemische Darreichungsformen

Folgende Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Naproxen enthalten, werden für systemische Darreichungsformen empfohlen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

• Abschnitt 4.8

Wenn fixes Arzneimittelexanthem bereits in Abschnitt 4.8 mit einer anderen Häufigkeit enthalten ist, sollte die bestehende Häufigkeit beibehalten werden.

Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“:

Häufigkeit: Nicht bekannt: **Fixes Arzneimittelexanthem**

Packungsbeilage

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenden Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht weiter an und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

eine charakteristische allergische Hautreaktion, bekannt als fixes Arzneimittelexanthem, die nach erneuter Anwendung des Arzneimittels normalerweise an derselben/denselben Stelle(n) wiederkehrt und wie runde oder ovale Flecken mit geröteter und geschwollener Haut, Blasenbildung (Nesselsucht) und Juckreiz aussehen kann.

3. Empfehlung für die Anwendung während der Schwangerschaft – für topische Darreichungsformen

Es werden die folgenden Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Naproxen enthalten, für topische Darreichungsformen empfohlen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Dieser Text ist auf nationaler Ebene an die bestehenden Wortlaute in der Produktinformation anzupassen. Für den Fall, dass die Produktinformation bereits eine ähnliche oder strengere Empfehlung zur Anwendung während der Schwangerschaft enthält, bleibt diese ähnliche oder strengere Empfehlung gültig und sollte beibehalten werden.

Falls die Produktinformationen Hinweise enthalten, aus denen hervorgeht, dass keine teratogenen Wirkungen oder keine relevante systemische Exposition vorliegen, sollte dieser Text gestrichen werden.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.3

[...]

– drittes Trimenon der Schwangerschaft

• Abschnitt 4.6

[...] **Schwangerschaft**

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] während der Schwangerschaft vor. Auch wenn die systemische Exposition im Vergleich zur oralen Anwendung niedriger ist, ist nicht bekannt, ob die systemische Exposition mit [Bezeichnung des Arzneimittels], die nach topischer Anwendung erreicht wird, für einen Embryo/Fötus schädlich sein kann. Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons sollte [Bezeichnung des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Bei Anwendung sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons kann die systemische Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern, einschließlich [Bezeichnung des Arzneimittels], zu kardiopulmonaler und renaler Toxizität beim Fötus führen. Am Ende der Schwangerschaft kann es zu einer verlängerten Blutungszeit bei Mutter und Kind kommen und die Geburt kann sich verzögern. Daher ist [Bezeichnung des Arzneimittels] während des letzten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

[Bezeichnung des Arzneimittels] darf nicht angewendet werden

wenn Sie in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft sind.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

[...]

Orale Darreichungsformen (z. B. Tabletten) von [Bezeichnung des Arzneimittels] können bei Ihrem ungeborenen Kind Nebenwirkungen verursachen. Es ist nicht bekannt, ob für [Bezeichnung des Arzneimittels] das gleiche Risiko besteht, wenn es auf der Haut angewendet wird.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels

Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenden Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht an, wenn Sie in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft sind. Während der ersten sechs Monaten der Schwangerschaft sollten Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] nur anwenden, wenn es unbedingt notwendig ist und Ihr Arzt es Ihnen empfohlen hat. Wenn Sie während dieses Zeitraums eine Behandlung benötigen, sollte die niedrigste Dosis für möglichst kurze Zeit verwendet werden.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	9. Juni 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	8. August 2024