

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt naprokseenia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

PRAC katsoo, että naprokseenin ja yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. Se perustaa arvionsa seuraaviin: tiedot saatavilla olevista kirjallisuuslähteistä sekä oma-aloitteiset ilmoitukset hyvin dokumentoiduista tapauksista, joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja haittavaikutuksen välisestä ajallisesta yhteydestä. PRAC katsoi, että systeemiseen käyttöön tarkoitettujen naprokseenia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

PRAC katsoo niin ikään, että naprokseenin ja lääkkeen aiheuttaman toistopunoituksen (FDE) välinen syy-yhteys on hyvin perusteltu, ja totesi, että systeemiseen käyttöön tarkoitettujen naprokseenia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti. PRACin arvio perustuu useista lääkkeen aiheuttaman toistopunoituksen riskiä koskevista oma-aloitteisista ilmoituksista ja tieteellisistä kirjallisuuslähteistä saatuihin tietoihin, joihin sisältyy haittavaikutusten uusiutuminen lääkityksen uudelleen aloittamisen jälkeen ("positive rechallenge") tai vahvistetut suun kautta tehtävät altistuskokeet, sekä siihen, että useiden systeemisesti annettavien naprokseenia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedoissa mainitaan tämä haittavaikutus.

Samaan lääkeryhmään kuuluvien lääkevalmisteiden todennäköisestä vaikutusmekanismista saatavilla olevien tietojen perusteella naprokseenia sisältävien paikallisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olisi varotoimenpiteenä sisällytettävä raskauden aikaisen käytön riskejä koskeva sanamuoto paikallisesti käytettävän ketoprofeenin, flurbiprofeenin ja ibuprofeenin, ibuprofeenilyysiinin (ei ole tarkoitettu käytettäväksi valtimotiehyen hoidossa) sekä ibuprofeenin/kofeiinin osalta hyväksytyn sanamuodon mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Naprokseenia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että naprokseenia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin naprokseenia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee osallistuvia jäsenvaltioita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

1. Yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) koskeva suositus – systeemisesti käytettävät valmisteet

Naprokseenia vaikuttavana aineena sisältävien systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan seuraavia muutoksia (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Lisätään seuraava teksti valmisteyhteenvedon nykyiseen vaikeita ihoreaktioita koskevaan 4.4 kohtaan, jossa on lueteltu vaikeat ihoreaktiot (esimerkiksi Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Jos valmisteyhteenvedossa ei ole mainintaa vaikeista ihoreaktioista, niistä on lisättävä maininta kyseiseen kohtaan. Jos valmistetietoihin sisältyy jo vastaavia tai vakavampia varoituksia vaikeista ihoreaktioista, vastaavat tai vakavammat varoitukset ovat yhä voimassa ja ne tulee jättää valmistetietoihin.

Valmisteyhteenvedo

Jos valmisteyhteenvedossa on alla mainittu tarkka sanamuoto, kyseinen lisäys voidaan esimerkiksi tehdä seuraavasti:

- Kohta 4.4

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

<Valmisteen nimi>-hoidon yhteydessä on markkinoille saattamisen jälkeen ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä ja yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu, <valmisteen nimi>-hoito on heti keskeytettävä. Jos potilaalle on <valmisteen nimi>-hoidon yhteydessä kehittynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, <valmisteen nimi>-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi

- Kohta 4.8.

Iho ja ihonalainen kudos - Elinjärjestelmäluokka

Jos yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) on jo mainittu kohdassa 4.8, mutta sen esiintyvyydeksi on ilmoitettu alla olevasta poikkeava esiintyvyys, nykyinen ilmoitettu esiintyvyys on säilytettävä.

Esiintyvyys: Tuntematon – yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)

Pakkausseloste

Tähän kohtaan ei tarvitse tehdä muutoksia, jos nykyisen hyväksytyn pakkausselosteen vaikeita ihoreaktioita koskevassa kohdassa ei mainita yksittäisten vaikeiden ihoreaktioiden nimiä (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (eli tällöin myöskään yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) ei tarvitse mainita nimeltä).

Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <valmisteen nimi>-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

<Valmisteen nimi>-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä

ja **yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS)**. Lopeta <valmisteen nimi>-valmisteen käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat mitä tahansa kohdassa 4 kuvattuihin vaikeisiin ihoreaktioihin liittyviä oireita.

Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset

Lopeta <valmisteen nimi>-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Laaja-alainen ihottuma, ruumiinlämmön kohoaminen, maksaentsyymiarvojen suurentuminen, poikkeavat veriarvot (eosinofilia), imusolmukkeiden laajentuminen ja muihin elimiin kohdistuvat vaikutukset (yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)) Ks. myös kohta 2.

2. Lääkkeen aiheuttamaa toistopunoitusta (FDE) koskeva suositus – systeemiset valmisteet

Naprokseenia vaikuttavana aineena sisältävien systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan seuraavia muutoksia (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Valmisteyhteenveto

• Kohta 4.8.

Jos lääkkeen aiheuttama toistopunoitus (FDE) on jo mainittu kohdassa 4.8, mutta sen esiintyvyydeksi on ilmoitettu alla olevasta poikkeava esiintyvyys, nykyinen ilmoitettu esiintyvyys on säilytettävä.

Iho ja ihonalainen kudus - Elinjärjestelmäluokka

Esiintyvyys: Tuntematon **lääkkeen aiheuttama toistopunoitus**

Pakkausseloste

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Lopeta <valmisteen nimi>-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

lääkkeen aiheuttamaksi toistopunoitukseksi kutsuttu tarkkarajainen allerginen ihoreaktio, joka lääkealtistuksen toistuessa ilmaantuu yleensä samaan kohtaan tai samoihin kohtiin ja saattaa ilmetä punoittavina ja turvonneina pyöreinä tai soikeina rakkulaisina (nokkosihottuma) ja kutiavina läiskinä

3. Raskauden aikaista käyttöä koskeva suositus – paikallisesti käytettävät valmisteet

Naprokseenia vaikuttavana aineena sisältävien paikallisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan seuraavia muutoksia (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu

teksti on ylivuivattu):

Tekstiä on mukautettava kansallisella tasolla valmistetietojen nykyisiin sanamuotoihin. Jos valmistetietoihin sisältyy jo vastaavia tai vakavampia raskaudenaikaiseen käyttöön liittyviä varoituksia, vastaavat tai vakavammat varoitukset ovat yhä voimassa ja ne tulee jättää valmistetietoihin.

Teksti on poistettava, jos valmistetiedoissa ilmoitetaan, että valmisteella ei ole teratogeenisiä vaikutuksia tai siihen ei liity merkittävää systeemistä altistusta.

Valmisteyhteenveto

• 4.3 kohta

[...]

– viimeinen raskauskolmannes

• Kohta 4.6

[...] Raskaus

<Valmisteen nimi>-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kliinisiä tietoja. Vaikka systeeminen altistus on lääkkeen paikallisessa käytössä vähäisempää kuin suun kautta annettaessa, paikallista käyttöä seuraavan systeemisen [valmisteen nimi]-altistuksen haitallisuudesta alkioille/sikiölle ei ole tietoa. [Valmisteen nimi]-valmistetta ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos valmistetta käytetään, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä.

Prostaglandiinisynteesin estäjien, mukaan luettuna [valmisteen nimi]-valmisteen, systeeminen käyttö raskauden viimeisen kolmanneksen aikana voi aiheuttaa kardiopulmonaarista ja munuaistoksisuutta sikiössä. Raskauden loppuvaiheessa sekä äidillä että lapsella voi esiintyä pitkittynyttä verenvuotoa ja synnytys voi viivästyä. Näin ollen [valmisteen nimi]-valmisteen käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> [valmisteen nimi]-valmistetta

Älä käytä <valmisteen nimi>-valmistetta

viimeisellä raskauskolmanneksella.

Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

[...]

[Valmisteen nimi]-valmistetta suun kautta otettuna (esim. tablettien muodossa) voi vaikuttaa haitallisesti sikiöön. Ei tiedetä, koskeeko sama riski [valmisteen nimi]-valmistetta iholla käytettynä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä [valmisteen nimi]-valmistetta viimeisellä raskauskolmanneksella. Älä käytä

[valmisteen nimi]-valmistetta raskauden kuuden ensimmäisen kuukauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä ja lääkärisi niin määrää. Jos tarvitset hoitoa tänä aikana, on käytettävä pienintä mahdollista annosta mahdollisimman lyhyen ajan.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous huhtikuussa 2024
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	9. kesäkuuta 2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	8. elokuuta 2024