

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le naproxène, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles issues de la littérature, de signalements spontanés, notamment de cas récents et bien documentés, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le naproxène et le DRESS constitue à tout le moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur les produits contenant du naproxène à usage systémique doivent être modifiées en conséquence.

En outre, compte tenu des données disponibles sur le risque d'éruption fixe d'origine médicamenteuse (FDE) émanant de nombreux signalements spontanés et de la littérature scientifique, avec des tests de déclenchement positifs ou des tests de provocation orale confirmés, et compte tenu du fait que plusieurs produits systémiques contenant du naproxène mentionnent déjà cet effet indésirable dans les informations sur le produit (IP), le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le naproxène et la FDE est bien étayé et a donc conclu que les IP des produits contenant du naproxène à usage systémique devraient être modifiées en conséquence.

Enfin, à titre de mesure de précaution, et compte tenu des informations disponibles sur les médicaments de la même classe thérapeutique, sur un mécanisme plausible, les IP des médicaments à usage topique contenant du naproxène devraient faire l'objet d'une mise à jour par l'ajout d'un libellé relatif aux risques d'utilisation pendant la grossesse, conformément à celui adopté pour le kétoprofène topique, le flurbiprofène et l'ibuprofène, l'ibuprofène lysine (non indiqué dans le canal artériel), l'ibuprofène/la caféine.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au naproxène, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du naproxène demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du naproxène sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/le titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

1. Recommandation sur la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) – pour les formulations systémiques

Les modifications suivantes des informations sur le produit des médicaments contenant le principe actif naproxène pour des formulations systémiques sont recommandées (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré):

Le texte suivant doit être ajouté au(x) lieu(x) existant(s) où des réactions cutanées graves (par exemple, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (TEN)) sont énumérées dans le paragraphe existant concernant les réactions cutanées graves dans la rubrique 4.4 du RCP. Si un libellé similaire n'est pas encore en place, il doit être intégralement appliqué. Dans le cas où les informations sur le produit contiennent déjà des conseils similaires ou plus stricts sur les SCAR, ces conseils similaires ou plus stricts demeurent valables et doivent être maintenus.

Résumé des caractéristiques du produit

Par exemple, il peut être ajouté, comme suit, si les informations sur le produit contiennent le libellé exact ci-dessous:

- Rubrique 4.4

Réactions indésirables cutanées graves (SCAR)

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, en relation avec le traitement par <nom du produit>, ont été rapportés depuis sa mise sur le marché. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, <nom du produit> doit être arrêté immédiatement. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson, ou une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS lors de l'utilisation de <nom du produit>, le traitement par <nom du produit> ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

- Rubrique 4.8

SOC «Affections de la peau et du tissu sous-cutané»:

Si le DRESS est déjà inclus dans la rubrique 4.8 à une autre fréquence, la fréquence existante doit être maintenue.

Fréquence: indéterminée - Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)

Notice

Si le nom des réactions cutanées graves respectives (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) n'est pas mentionné dans le paragraphe relatif aux réactions cutanées graves dans la notice approuvée actuelle, il n'est pas non plus nécessaire de modifier ce paragraphe (c'est-à-dire d'ajouter le nom «réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)»).

Rubrique 2 Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <nom du produit>

Avertissements et précautions

Des réactions cutanées graves, notamment [syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique

toxique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)], ont été signalées en association avec <nom du produit>. Arrêtez d'utiliser <nom du produit> et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrits dans la rubrique 4.

Rubrique 4 – Quels sont les effets indésirables éventuels?

Arrêtez de prendre <nom du produit> et contactez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants:

Fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée, élévation des enzymes hépatiques, anomalies sanguines (éosinophilie), ganglions lymphatiques hypertrophiés et atteintes d'autres organes (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, également connue sous le nom de DRESS). Voir également rubrique 2.

2. Recommandation relative à l'éruption fixe d'origine médicamenteuse (FDE) - pour les formulations systémiques

Les modifications suivantes des informations sur le produit des médicaments contenant le principe actif naproxène pour des formulations systémiques sont recommandées (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré):

Résumé des caractéristiques du produit

• Rubrique 4.8

Si la EPF est déjà incluse dans la rubrique 4.8 à une autre fréquence, la fréquence existante doit être maintenue.

SOC «Affections de la peau et du tissu sous-cutané»

Fréquence: indéterminée: **éruption pigmenté fixe.**

Notice

Section 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Arrêtez de prendre <nom du produit> et contactez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants:

Fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles

une réaction allergique cutanée caractéristique, connue sous le nom d'éruption pigmenté fixe, qui récidive généralement au(x) même(s) site(s) lors d'une nouvelle exposition au médicament et qui peut ressembler à des plaques rouges rondes ou ovales et à un gonflement de la peau, des vésicules (éruptions urticariennes) et des démangeaisons.

3. Recommandation d'utilisation en cas de grossesse — pour les formulations topiques

Les modifications suivantes des informations sur le produit des médicaments contenant le principe actif naproxène pour des formulations topiques sont recommandées (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~):

Ce texte devra être adapté, au niveau national, aux libellés existants dans les informations sur le produit. Si les informations sur le produit contiennent déjà des conseils similaires ou plus stricts sur l'utilisation pendant la grossesse, ces avis similaires ou plus stricts demeurent valables et doivent être conservés.

Si les informations sur le produit contiennent des mentions indiquant l'absence d'effets tératogènes ou l'absence d'exposition systémique pertinente, ce texte doit être supprimé.

Résumé des caractéristiques du produit

- **Rubrique 4.3**

[...]

— troisième trimestre de grossesse

- **Rubrique 4.6**

[...] **Grossesse**

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de <nom du produit> pendant la grossesse. Même si l'exposition systémique à [nom du produit] atteinte après une administration topique est plus faible par rapport à celle observée à la suite d'une administration orale, le risque d'effets délétères éventuels chez l'embryon ou le fœtus n'est pas connu.

Au cours des premier et deuxième trimestres de grossesse, [nom du produit] ne doit pas être utilisé, sauf si cela est clairement nécessaire. En cas d'utilisation, la dose doit être maintenue à un niveau aussi faible que possible et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Au cours du troisième trimestre de grossesse, l'utilisation systémique d'inhibiteurs de la prostaglandine synthétase, dont <nom du produit>, peut induire une toxicité cardio-pulmonaire et rénale pour le fœtus. À la fin de la grossesse, des saignements prolongés peuvent survenir tant chez la mère que chez l'enfant, et le travail peut être retardé. Par conséquent, [nom du produit] est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3)

Notice

Section 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre/d'utiliser> [nom du produit]

N'utilisez jamais <produit>

Si vous êtes dans les 3 derniers mois de grossesse.

Grossesse, allaitement et fertilité

[...]

Les formes orales (par exemple, les comprimés) de <nom du produit> sont susceptibles de

provoquer des effets indésirables chez l'enfant à naître. Avec [nom du produit] lorsqu'il est utilisé sur la peau, ce risque n'est pas connu.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne pas utiliser <nom du produit> si vous êtes dans les 3 derniers mois de grossesse. Vous ne devez pas utiliser [nom du produit] au cours des 6 premiers mois de grossesse, à moins que cela ne soit clairement nécessaire et sur avis de votre médecin. Si vous avez besoin d'un traitement pendant cette période, il convient d'utiliser la dose la plus faible pour la durée la plus courte possible.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh d'avril 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	9 juin 2024
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	8 août 2024