

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za naproksen, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature, spontane prijave, uključujući slučajeve s bliskom vremenskom povezanošću i kvalitetnom dokumentacijom, PRAC smatra da je uzročna povezanost između naproksena i reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže naproksen za sistemsku primjenu.

Nadalje, s obzirom na dostupne podatke o riziku od fiksne erupcije uzrokovane lijekom (engl. *fixed drug eruption*, FDE) iz brojnih spontanih izvješća i znanstvene literature, s ponovnom pojavom nuspojave nakon ponovnog uvođenja lijeka (pozitivan *rechallenge*) ili potvrđenim oralnim provokacijskim testovima, te s obzirom na to da se u nekoliko sistemskih lijekova koji sadrže naproksen već spominje navedena nuspojava u informacijama o lijeku, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između naproksena i FDE-a dobro potkrijepljena, te je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže naproksen za sistemsku primjenu.

Konačno, kao mjera opreza i s obzirom na dostupne informacije o lijekovima iz iste terapijske skupine i na vjerojatan mehanizam djelovanja potrebno je ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže naproksen za topikalnu primjenu s tekstom o rizicima kod primjene tijekom trudnoće, u skladu s tekstom usvojenim za topikalni ketoprofen, flurbiprofen i ibuprofen, ibuprofen lizin (koji nije indiciran za *ductus arteriosus*), ibuprofen/kofein.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za naproksen, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) naproksen nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže naproksen trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

1. Preporuka za reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) za sistemske formulacije

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar naproksen za sistemske formulacije (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~):

Sljedeći tekst treba dodati na postojeće mjesto(a) gdje su navedene teške kožne nuspojave (npr. Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza) u postojeći odlomak koji se odnosi na teške kožne nuspojave u dijelu 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka. Ako slično formuliran tekst već nije naveden, treba ga u cijelosti primijeniti. U slučaju da informacije o lijeku već uključuju sličan ili stroži savjet o teškim kožnim nuspojavama (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), takav sličan ili stroži savjet ostaje valjan i treba ga zadržati.

Sažetak opisa svojstava lijeka

Na primjer, može se dodati sljedeće, u slučaju da informacije o lijeku sadrže točan tekst u nastavku:

- Dio 4.4.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Kod primjene lijeka <naziv lijeka> nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) te reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka <naziv lijeka>. Ako bolesnik razvije SJS, TEN ili DRESS tijekom primjene lijeka <naziv lijeka>, terapija lijekom <naziv lijeka> ne smije se ponovno započeti i mora se trajno obustaviti.

- Dio 4.8.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Ako je DRESS već uključen u dio 4.8. s drugom učestalošću, trebalo bi zadržati postojeću učestalost.

Učestalost: Nepoznato - Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4.)

Uputa o lijeku

Ako se naziv pojedinačnih teških kožnih nuspojava (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) ne navodi u odlomku koji se odnosi na teške kožne nuspojave u trenutno odobrenoj uputi o lijeku, nije potrebno mijenjati taj odlomak (tj. nije potrebno dodati naziv „reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)“).

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek <naziv lijeka>

Upozorenja i mjere opreza

Teške kožne nuspojave, uključujući (Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)), prijavljene su povezano s liječenjem <naziv lijeka>. Odmah prestanite uzimati <naziv lijeka> i potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji

od simptoma povezanih s tim teškim kožnim nuspojavama opisanim u dijelu 4.

Dio 4. Moguće nuspojave:

Odmah prestanite uzimati <naziv lijeka> i obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Široko rasprostranjen osip, visoka tjelesna temperatura, povišene vrijednosti jetrenih enzima, odstupanja u nalazima krvne slike (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima, poznata kao DRESS). Pogledajte također dio 2.

2. Preporuka za fiksnu erupciju uzrokovanu lijekom (FDE) za sistemske formulacije

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar naproksen za sistemske formulacije (novi tekst **je podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst ~~je precrtan~~):

Sažetak opisa svojstava lijeka

• Dio 4.8.

Ako je FDE već uključen u dio 4.8. s drugom učestalošću, trebalo bi zadržati postojeću učestalost.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost: Nepoznato **fiksna erupcija uzrokovana lijekom**

Uputa o lijeku

Dio 4. Moguće nuspojave

Odmah prestanite uzimati <naziv lijeka> i obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

karakteristična kožna alergijska reakcija poznata kao fiksna erupcija uzrokovana lijekom, koja se obično ponavlja na istom(im) mjestu(ima) pri ponovnom uzimanju lijeka i može izgledati kao okrugle ili ovalne mrlje crvenila i oticanja kože, mjehurići (koprivnjača), svrbež

3. Preporuka za primjenu u trudnoći za topikalne formulacije

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar naproksen za topikalne formulacije (novi tekst **je podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst ~~je precrtan~~):

Ovaj tekst treba na nacionalnoj razini prilagoditi postojećim tekstovima u informacijama o lijeku. U slučaju da informacije o lijeku već uključuju sličan ili stroži savjet o primjeni tijekom trudnoće, takav sličan ili stroži savjet ostaje valjan i treba ga zadržati.

Ako informacije o lijeku sadrže izjave u kojima se navodi da nema teratogenih učinaka ili nema relevantne sistemske izloženosti, taj bi tekst trebalo izbrisati.

Sažetak opisa svojstava lijeka

• Dio 4.3.

[...]

- treće tromjesečje trudnoće

• Dio 4.6.

[...] **Trudnoća**

Nema kliničkih podataka o primjeni lijeka <naziv lijeka> tijekom trudnoće. Čak i ako je sistemska izloženost manja u usporedbi s peroralnom primjenom, nije poznato može li sistemska izloženost lijeku [naziv lijeka] doseguta nakon topikalne primjene biti štetna za embrij/fetus. Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće [naziv lijeka] ne smije se primjenjivati, osim ako nije neophodno potrebno. Ako se primjenjuje, dozu treba održavati što nižom, a liječenje treba trajati što kraće.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće sistemska primjena inhibitora prostaglandin sintetaze, uključujući lijek <naziv lijeka>, može izazvati kardiopulmonalnu i bubrežnu toksičnost u fetusu. Na kraju trudnoće može doći do dugotrajnog krvarenja i kod majke i djeteta, te do odgode poroda. Stoga je [naziv lijeka] kontraindiciran tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego što počnete <uzimati/primjenjivati> lijek [naziv lijeka]

Nemojte uzimati <lijek>

ako ste u posljednjem tromjesečju trudnoće.

Trudnoća, dojenje i plodnost

[...]

Peroralni oblici (npr. tablete) lijeka <naziv lijeka> mogu imati štetne učinke na vaše nerođeno dijete. Nije poznato odnosi li se isti rizik na [naziv lijeka] kada se koristi na koži.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Nemojte uzimati lijek <naziv lijeka> ako ste u posljednjem tromjesečju trudnoće. Ne smijete uzimati lijek [naziv lijeka] tijekom prvih 6 mjeseci trudnoće, osim ako nije neophodno potrebno i ako vam to savjetuje liječnik. Ako vam je potrebno liječenje tijekom tog razdoblja, treba upotrijebiti najnižu dozu tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja.

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u travnju 2024.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	9. lipnja 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	8. kolovoza 2024.