

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia kockázatértékelő bizottságnak (PRAC) a naproxénre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokra – beleértve a szoros időbeli összefüggést mutató eseteket is – és a megfelelő dokumentációra, a PRAC úgy véli, hogy a naproxén alkalmazása és a DRESS kialakulása között fennáll az ok-okozati összefüggés legalább észszerű lehetősége. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a naproxént tartalmazó, szisztémás alkalmazásra szánt gyógyszerek kiséroiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Továbbá, figyelembe véve a fix gyógyszerkiütés (FDE) kockázatára vonatkozóan számos spontán jelentésből és a tudományos szakirodalomból rendelkezésre álló, pozitív re-challenge-et vagy megerősített orális provokációs tesztek tartalmazó adatokat, valamint tekintettel arra, hogy számos szisztémás naproxén-tartalmú készítmény kiséroiratai már megemlítik ezt a nemkívánatos hatást, a PRAC úgy véli, hogy a naproxén alkalmazása és az FDE kialakulása közötti ok-okozati összefüggés jól alátámasztott, és arra a következtetésre jutott, hogy a szisztémás alkalmazásra szánt, naproxén-tartalmú gyógyszerek kiséroiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Végül, elővigyázatossági intézkedésként, valamint figyelembe véve az azonos terápiás osztályba tartozó gyógyszerekkel kapcsolatban rendelkezésre álló információkat és a valószínűsíthető hatásmechanizmust, a topicalis alkalmazásra szánt naproxén-tartalmú gyógyszerek kiséroiratait frissíteni kell a terhesség alatti alkalmazás kockázataira vonatkozó szöveggel, összhangban a topicalisan alkalmazott ketoprofénre, flurbiprofénre és ibuprofénre, ibuprofén-lizinre (kivéve a nyitott ductus arteriosus indikációt), ibuprofén/koffein kombinációra vonatkozóan elfogadott szöveggel.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A naproxénre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a naproxén hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kiséroiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, naproxént tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

1. Ajánlás az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióval (DRESS) kapcsolatban – szisztémás készítmények

Szisztémás készítmények esetében a naproxén hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban az alábbi módosítások javasoltak (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva):

Az alábbi szöveget kell beilleszteni a 4.4 pontba a meglévő, bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról (pl. SJS, TEN) szóló, a bőrt érintő, súlyos mellékhatások felsorolását tartalmazó bekezdésbe. Ha még nem létezik ilyen szöveg, azt teljes egészében be kell illeszteni. Amennyiben a kísérőiratok már tartalmazzak egy hasonló vagy szigorúbb ajánlást a bőrt érintő, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatban, a hasonló vagy szigorúbb ajánlás továbbra is érvényes, és azt fenn kell tartani.

Alkalmazási előírás

A szöveg például a következőképpen egészíthető ki, ha a kísérőiratok az alábbi pontos szöveget tartalmazzák:

- 4.4 pont

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolýsist (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek a {gyógyszer neve}-kezeléssel összefüggésben a forgalomba hozatalt követően, amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek is lehetnek. Amennyiben ilyen reakciók kialakulására utaló jelek és tünetek lépnek fel, a {gyógyszer neve}-kezelést azonnal le kell állítani. Ha a betegnél a {gyógyszer neve} alkalmazásakor SJS, TEN vagy DRESS jelentkezik, akkor ez a beteg soha többé nem kezelhető {gyógyszer neve}-vel, és a kezelést véglegesen le kell állítani.

- 4.8 pont

Szervrendszeri kategória: A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Amennyiben a DRESS már szerepel a 4.8 pontban egyéb gyakorisággal, a meglévő gyakoriságot fenn kell tartani.

Gyakoriság: Nem ismert – Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) (lásd 4.4 pont)

Betegtájékoztató

Amennyiben az egyes bőrt érintő, súlyos mellékhatások (pl. Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolýzis) neve nem szerepel a bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról szóló pontban a jelenleg jóváhagyott betegtájékoztatóban, nincs szükség ennek a pontnak a módosítására (vagyis nincs szükség az „eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)” név hozzáadására).

2. pont – Tudnivalók a(z) {gyógyszer neve} szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát, toxikus epidermális nekrolýsist és eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS)

jelentettek a {gyógyszer neve}-kezeléssel kapcsolatban. Hagyja abba a {gyógyszer neve} alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha az említett bőrt érintő, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos, 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.

4. pont Lehetséges mellékhatások

Hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Kiterjedt bőrkiütések, magas testhőmérséklet, a májenzimsszintek emelkedése, vérképtételés (eozinofília – az egyik fehérvérsejttípus megemelkedett szintje), megnagyobbodott nyirokcsomók és más szervek érintettsége (eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, más néven DRESS). Lásd még 2. pont.

2. Ajánlás a fix gyógyszerkiütéssel kapcsolatban (FDE) – szisztémás készítmények

Szisztémás készítmények esetében a naproxén hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban az alábbi módosítások javasoltak (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg áthúzva):

Alkalmazási előírás

• 4.8 pont

Amennyiben a FDE már szerepel a 4.8 pontban egyéb gyakorisággal, a meglévő gyakoriságot fenn kell tartani.

Szervrendszeri kategória: A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakoriság: Nem ismert **fix gyógyszerkiütés**

Betegtájékoztató

4. pont Lehetséges mellékhatások

Hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

mindig ugyanazon a helyen jelentkező (fix) gyógyszerkiütés néven ismert jellegzetes allergiás bőrreakció, amely általában ugyanazo(ko)n a hely(ek)en jelenik meg a gyógyszerrel való ismétlődő kezelés után, és kerek vagy ovális, vörös foltok és bőrduzzanat, hólyagok (csalánkiütés) képében, illetve viszketés formájában jelentkezhet.

3. Terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó ajánlás – topicalis készítmények esetén

A topicalis alkalmazásra szánt készítmények esetében a naproxén hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban az alábbi módosítások javasoltak (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg áthúzva):

Ezt a szöveget nemzeti szinten hozzá kell igazítani a kísérőiratok meglévő szövegeihez. Amennyiben a kísérőiratokban már szerepel egy hasonló vagy szigorúbb útmutatás a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozóan, a hasonló vagy szigorúbb útmutatás továbbra is érvényes, és azt fent kell tartani.

Amennyiben a kísérőiratok olyan kijelentéseket tartalmaznak, amelyek szerint nincs teratogén hatás, vagy nincs releváns szisztémás expozíció, akkor ezt a szöveget törölni kell.

Alkalmazási előírás

• 4.3 pont

[...]

– terhesség harmadik trimesztere

• 4.6 pont

[...] **Terhesség**

Nincsenek klinikai adatok a(z) {gyógyszer neve} terhesség alatti alkalmazásáról. Még ha a szisztémás expozíció alacsonyabb is, mint az orális alkalmazásnál, nem ismert, hogy a topicalis alkalmazás után elért szisztémás {gyógyszer neve}-expozíció káros lehet-e az embrióra/magzatra. A terhesség első és második trimeszterében a(z) {gyógyszer neve} alkalmazása nem javasolt, hacsak nem feltétlenül szükséges. Alkalmazása esetén a lehető legkisebb dózist kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig.

A terhesség harmadik trimeszterében a prosztaglandin-szintetáz-gátlók, köztük a(z) {gyógyszer neve} szisztémás alkalmazása szív- és tüdő- és vesetoxicitást okozhat a magzatban. A terhesség végén mind az anyánál, mind a gyermeknél a vérzési idő meghosszabbodását okozhatja, és a szülés elhúzódhat. Ezért a(z) {gyógyszer neve} ellenjavallt a terhesség utolsó trimeszterében (lásd 4.3 pont).

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók a(z) {gyógyszer neve} <szedése> <alkalmazása> előtt

Ne alkalmazza a(z) {gyógyszer neve}-et

Ha terhessége utolsó 3 hónapjában van.

Terhesség, szoptatás és termékenység

[...]

A(z) {gyógyszer neve} szájon át szedhető gyógyszerformái (például tabletta) káros hatással lehetnek a magzatra. Nem ismert, hogy fennáll-e ugyanez a kockázat a külsőleg alkalmazott {gyógyszer neve} esetében.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhessége utolsó 3 hónapjában semmiképp ne alkalmazza a(z) {gyógyszer neve}-t. Ne alkalmazza a(z) {gyógyszer neve}-t a terhesség első 6 hónapjában sem, kivéve, ha feltétlenül szükséges és orvosa ezt tanácsolta. Ha kezelésre van szüksége ebben az időszakban, a lehető legkisebb adagot kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2024. áprilisi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024. június 9.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2024. augusztus 8.