

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per naprossene, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili tratti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, compresi i casi con una stretta relazione temporale e una buona documentazione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra naprossene e DRESS sia quanto meno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti naprossene per uso sistemico debbano essere modificate di conseguenza.

Inoltre, alla luce dei dati disponibili sul rischio di eruzione fissa da farmaci (FDE) tratti da numerose segnalazioni spontanee e dalla letteratura scientifica, con risomministrazione positiva o test di provocazione orale confermati, e considerando che diversi prodotti sistemici contenenti naprossene menzionano già questo effetto indesiderato nelle informazioni sul prodotto, il PRAC ritiene che una relazione causale tra naprossene e FDE sia adeguatamente corroborata e ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti naprossene per uso sistemico debbano essere modificate di conseguenza.

Infine, come misura precauzionale e alla luce delle informazioni disponibili sul meccanismo d'azione plausibile dei medicinali della stessa classe terapeutica, le informazioni sul prodotto dei medicinali per uso topico contenenti naprossene devono essere aggiornate con la dicitura sui rischi derivanti dall'uso durante la gravidanza, in linea con quella adottata per ketoprofene, flurbiprofene e ibuprofene per uso topico, ibuprofene lisina (non indicato nel dotto arterioso), ibuprofene/cafeina.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su naprossene il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> naprossene sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti naprossene fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

1. Raccomandazione sulla reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) - per le formulazioni sistemiche

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti il principio attivo naprossene per formulazioni sistemiche (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~):

Il testo seguente deve essere aggiunto al punto o ai punti esistenti in cui sono elencate gravi reazioni cutanee (ad esempio SJS e TEN) nel paragrafo esistente riguardante le gravi reazioni cutanee nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Se non è già in vigore una dicitura simile, essa dovrebbe essere aggiunta integralmente. Nel caso in cui le informazioni sul prodotto includano già consigli simili o più rigorosi sulle SCAR, tali consigli rimangono validi e dovrebbero rimanere.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Ad esempio, può essere aggiunto come segue, nel caso in cui le informazioni sul prodotto contengano l'esatta dicitura seguente:

- Paragrafo 4.4

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)

In associazione al trattamento con <denominazione del medicinale>, dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) potenzialmente pericolosi per la vita o fatali. Se si manifestassero segni e sintomi indicativi di queste reazioni, <denominazione del medicinale> deve essere sospeso immediatamente. Se il paziente ha sviluppato SJS, TEN o DRESS con l'uso di <denominazione del medicinale>, il trattamento con <denominazione del medicinale> non deve essere ripreso e deve essere interrotto definitivamente.

- Paragrafo 4.8

SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Se la DRESS è già inclusa nel paragrafo 4.8 con un'altra frequenza, la frequenza esistente deve essere mantenuta.

Frequenza: Non nota - Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4)

Foglio illustrativo

Se il nome delle singole gravi reazioni cutanee (ad esempio sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica) non è menzionato nel paragrafo relativo alle gravi reazioni cutanee nel foglio illustrativo attualmente approvato, non sono necessarie modifiche a questo paragrafo, ossia non è necessario aggiungere la dicitura "reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)".

Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere <denominazione del medicinale>

Avvertenze e precauzioni

Gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sono state segnalate in associazione con <denominazione del medicinale>. Se nota uno qualsiasi dei sintomi relativi a queste gravi reazioni

cutanee, descritte nel paragrafo 4, interrompa il trattamento con <denominazione del medicinale> e si rivolga immediatamente al medico.

Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

Interrompa l'assunzione di <denominazione del medicinale> e contatti immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata, aumento degli enzimi epatici, anomalie del sangue (eosinofilia), linfonodi ingrossati e coinvolgimento di altri organi (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, nota anche come DRESS). Vedere anche il paragrafo 2.

2. Raccomandazione sull'eruzione fissa da farmaci (FDE) - per formulazioni sistemiche

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti il principio attivo naprossene per formulazioni sistemiche (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

● Paragrafo 4.8

Se la FDE è già inclusa nel paragrafo 4.8 con un'altra frequenza, la frequenza esistente deve essere mantenuta.

SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza: **eruzione fissa da farmaci** non nota

Foglio illustrativo

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Interrompa l'assunzione di <denominazione del medicinale> e contatti immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

una reazione allergica cutanea distintiva nota come eruzione fissa da farmaci, che di solito si ripresenta nella stessa sede o nelle stesse sedi in caso di nuova esposizione al medicinale e può avere l'aspetto di chiazze rotonde o ovali con arrossamento e tumefazione cutanea, eruzione cutanea con vescicole (orticaria), sensazione di prurito

3. Raccomandazione per l'uso in gravidanza - per formulazioni topiche

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti il principio attivo naprossene per formulazioni **topiche** (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~):

Questo testo deve essere adattato, a livello nazionale, alle diciture esistenti nelle informazioni sul prodotto. Nel caso in cui le informazioni sul prodotto includano già consigli simili o più rigorosi sull'uso in gravidanza, i consigli simili o più rigorosi rimangono validi e dovrebbero rimanere.

Nel caso in cui le informazioni sul prodotto includano dichiarazioni che indicano l'assenza di effetti teratogeni o l'assenza di un'esposizione sistemica rilevante, questo testo dovrebbe essere eliminato.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

• Paragrafo 4.3

[...]

- terzo trimestre di gravidanza

• Paragrafo 4.6

[...] **Gravidanza**

Non vi sono dati clinici relativi all'uso di <denominazione del medicinale> durante la gravidanza. Anche se l'esposizione sistemica è inferiore rispetto alla somministrazione orale, non è noto se l'esposizione sistemica di [denominazione del medicinale] raggiunta dopo la somministrazione topica possa essere dannosa per un embrione/feto. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, [denominazione del medicinale] non dovrebbe essere utilizzato a meno che non sia chiaramente necessario. Se utilizzato, la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, l'uso sistemico degli inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso <denominazione del medicinale>, può indurre tossicità cardiopolmonare e renale nel feto. Al termine della gravidanza può verificarsi un prolungamento del tempo di sanguinamento sia nella madre sia nel bambino e il travaglio può essere ritardato. Pertanto, [denominazione del medicinale] è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> [denominazione del medicinale]

Non usi <medicinale>

Se è negli ultimi 3 mesi di gravidanza.

Gravidanza, allattamento e fertilità

[...]

Le forme orali (ad esempio compresse) di <denominazione del medicinale> possono causare effetti avversi nel feto. Non è noto se lo stesso rischio si applichi a [denominazione del medicinale] quando viene utilizzato sulla pelle.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non usi <denominazione del medicinale> se è negli ultimi 3 mesi di gravidanza. Non deve

usare [denominazione del medicinale] nei primi 6 mesi di gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario e consigliato dal medico. Se ha bisogno di trattamento durante questo periodo, deve utilizzare la dose più bassa per il più breve tempo possibile.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di aprile 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	9 giugno 2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	8 agosto 2024