

I priedas

**Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo
pagrindas**

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto naprokseno periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių, spontaninių pranešimų duomenis, įskaitant tuos atvejus, kai nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir esama reikiamų dokumentų, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis naprokseno ir DRESS sindromo ryšys yra bent pagrįstai tikėtinas. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikia atitinkamai iš dalies pakeisti sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra naprokseno, informacinius dokumentus.

Be to, atsižvelgdamas į daugybėje spontaninių pranešimų ir mokslinėje literatūroje pateiktus duomenis apie vaistų sukeltą lokalaus odos bėrimo riziką, įvertinęs teigiamus vartojimo nutraukimo rezultatus ir teigiamus burnos provokacinių mėginių rezultatus, ir į tai, kad kelių sisteminių preparatų, kurių sudėtyje yra naprokseno, informaciniuose dokumentuose šis nepageidaujamas poveikis jau minimas, *PRAC* mano, kad naprokseno ir vaistų sukeltą lokalaus odos bėrimo priežastinis ryšys yra gerai pagrįstas, todėl padarė išvadą, kad sisteminiam naudojimui skirtų preparatų, kurių sudėtyje yra naprokseno, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai iš dalies pakeisti.

Galiausiai, imantis atsargumo priemonių ir atsižvelgiant į turimą informaciją apie tos pačios terapinės klasės vaistus ir tikėtiną veikimo mechanizmą, išviršiniam vartojimui skirtų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra naprokseno, informaciniai dokumentai turi būti atnaujinti įtraukiant įspėjimus apie vartojimo riziką nėštumo metu, išlaikant formuluotę, kuri buvo naudota išviršiniam vartojimui skirtų ketoprofeno, flurbiprofeno ir ibuprofeno, ibuprofeno lizino (nenurodytam kalbant apie arterinį lataką), ibuprofeno ir kofeino dokumentuose.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl naprokseno, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra naprokseno, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra naprokseno, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

1. Rekomendacija dėl reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas) – skiriant sisteminio poveikio preparatus

Rekomenduojama atlikti šiuos sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos naprokseno, informacinių dokumentų pakeitimus (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~):

Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skirsnio dalyje, apibrėžiančioje sunkias odos reakcijas, į pastraipą (-as), kurioje (-se) išvardijamos ūmios odos reakcijos (pvz., SDS ir TEN), turi būti įrašytas toliau nurodytas tekstas. Jei panašios formuluotės teksto dar nėra, jį reikia įrašyti visą. Jeigu preparato informaciniuose dokumentuose jau pateikiamos panašios arba griežtesnės rekomendacijos dėl SNOR, panašios arba griežtesnės rekomendacijos lieka galioti ir neturi būti išbrauktos.

Preparato charakteristikų santrauka

Pavyzdžiui, jeigu preparato informaciniuose dokumentuose pateikiama toliau nurodyta tiksli formuluotė, ją galima papildyti taip:

- 4.4 skyrius

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta su <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimu susijusių pranešimų apie Stivenso–Džonsono (Stevens-Johnson) sindromo (SDS) ir, toksinės epidermio nekrolizės (TEN) ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromo) atvejus, kurie gali kelti pavojų gyvybei ar lemti mirtį. Jeigu pasireiškia šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Jeigu <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimo metu pacientui pasireiškė SDS, arba TEN arba DRESS sindromas, atnaujinti gydymo <vaistinio preparato pavadinimas> negalima; šio vaistinio preparato vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

- 4.8 skyrius

OSK Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Jeigu DRESS sindromas jau įtrauktas į 4.8 skyrių nurodžius kitą pasireiškimo dažnį, esamo dažnio nereikia išbraukti.

Dažnis: nežinomas – reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas) (žr. 4.4 skyrių)

Pakuotės lapelis

Jei atskiros sunkios odos reakcijos (pvz., Stevenso-Džonsono sindromas, toksinė epiderminė nekrolizė) dabartinio patvirtinto pakuotės lapelio dalyje, apibrėžiančioje sunkias odos reakcijas, nėra minimos, šios dalies keisti nereikia (t. y. nereikia įrašyti „reakcija į vaistus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas)“).

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant <vaistinio preparato pavadinimas>

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojant <vaistinio preparato pavadinimas> pranešta apie sunkias odos reakcijas, įskaitant (Stevenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais

simptomais [DRESS sindromas]). Jeigu pastebėtumėte kokių nors su šiomis sunkiomis odos reakcijomis susijusių simptomų, nurodytų 4 skyriuje, nutraukite <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Nebevartokite <vaistinio preparato pavadinimas> ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių:

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

Išplitęs išbėrimas, pakilusi kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, pakite kraujo rodikliai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kiti kūno organų pažeidimai (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, kuri dar vadinama DRESS sindromu). Taip pat žr. 2 skyrių.

2. Rekomendacija dėl vaistų sukulto lokalaus odos bėrimo – skiriant sisteminio poveikio preparatus

Rekomenduojama atlikti šiuos sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos naprokseno, informacinių dokumentų pakeitimus (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas —~~perbrauktas~~):

Preparato charakteristikų santrauka

• 4.8 skyrius

Jeigu FDE sindromas jau įtrauktas į 4.8 skyrių nurodžius kitą pasireiškimo dažnį, esamo dažnio nereikia išbraukti.

OSK Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis: Nežinomas **vaistų sukeltas lokalus odos bėrimas**

Pakuotės lapelis

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Nebevartokite <vaistinio preparato pavadinimas> ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių:

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

tam tikra odos alerginė reakcija, vadinama vaistų sukeltu lokaliu odos bėrimu; ji paprastai pasikartoja toje (-ose) vietoje (-ose), kur vaisto vartojama pakartotinai, ir gali pasireikšti apvaliais ar ovalo formos odos paraudimais ir patinimais, pūslelėmis (dilgėline), niežėjimu

3. Rekomendacija dėl vaisto vartojimo nėštumo metu – skiriant išviršinio poveikio preparatus

Rekomenduojami šie išviršinio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos

naprokseno, informacinių dokumentų pakeitimai (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas —~~perbrauktas~~):

Nacionaliniu lygmeniu šį tekstą reikia pritaikyti prie esamų preparato informacinių dokumentų formuluočių. Jeigu preparato informaciniuose dokumentuose jau pateiktos panašios arba griežtesnės rekomendacijos dėl vaisto vartojimo nėštumo metu, panašios arba griežtesnės rekomendacijos lieka galioti ir neturi būti išbrauktos.

Jeigu preparato informaciniuose dokumentuose yra informacijos, kad teratogeninio poveikio arba atitinkamos sisteminės ekspozicijos nėra, šis tekstas turi būti išbrauktas.

Preparato charakteristikų santrauka

• 4.3 skyrius

[...]

- trečias nėštumo trimestras

• 4.6 skyrius

[...] **Nėštumas**

Klinikinių duomenų apie <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimą nėštumo metu nėra. Net jeigu sisteminė ekspozicija yra mažesnė, nei vartojant geriamąjį preparatą, nežinoma, ar sisteminė [vaistinio preparato pavadinimas] ekspozicija, susidaranti pavartojus išviršinio poveikio vaistinio preparato, gali pakenkti embrionui (vaisiui). Per pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrą [vaistinio preparato pavadinimas] neturi būti vartojama, nebent tai akivaizdžiai būtina. Jei vaisto vartojama, jo dozė turi būti kuo mažesnė, o gydymo trukmė – kuo trumpesnė.

Trečiuoju nėštumo trimestru sisteminis prostaglandino sintetazės inhibitorių, įskaitant <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimas, gali sukelti toksinį poveikį vaisiaus širdžiai ir inkstams. Nėštumo pabaigoje tiek motinai, tiek kūdikiui gali pasireikšti užsitiesęs kraujavimas, o gimdymas gali prasidėti vėliau. Todėl [vaistinio preparato pavadinimas] draudžiama vartoti paskutinį nėštumo trimestrą (žr. 4.3 skyrių).

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant <vaistinio preparato pavadinimas>

Nevartokite <vaistinio preparato pavadinimas>,

jeigu prasidėjo paskutinis nėštumo trimestras.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

[...]

<Vaistinio preparato pavadinimas > geriamieji preparatai (pvz., tabletės) gali sukelti nepageidaujamą poveikį negimusiam kūdikiui. Nežinoma, ar toks pat pavojus kyla [vaistinio preparato pavadinimas] vartojant ant odos.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu jums prasidėjo paskutinis nėštumo trimestras, <vaistinio preparato pavadinimas> vartoti draudžiama. Pirmus 6 nėštumo mėnesius [vaistinio preparato pavadinimas] vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai akivaizdžiai būtina ir rekomenduota gydytojo. Jei šiuo laikotarpiu jums prireiktų gydymo, reikia vartoti mažiausią vaisto dozę kuo trumpesnį laiką.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

<i>CMD(h)</i> nuomonės priėmimas	2024 m. balandžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024 m. birželio 9 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024 m. rugpjūčio 8 d.