

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par naproksēnu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos zinātniskās literatūras datus, spontānos ziņojumus, tostarp gadījumus ar ciešu saistību laikā un labi dokumentētus, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp naproksēnu un *DRESS* ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka sistēmiskai lietošanai paredzētu naproksēnu saturošu zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Turklāt, ņemot vērā pieejamos datus par fiksētu zāļu izraisītu izsitumu (*fixed drug eruption - FDE*) risku, kas iegūti daudzos spontānos ziņojumos un zinātniskajā literatūrā, ar pozitīvu reakciju uz atkārtotu zāļu lietošanu vai apstiprinātiem perorālas provokācijas testiem, un ņemot vērā, ka vairāku sistēmiski lietojamu naproksēnu saturošu zāļu informācijā ir jau minēta šī nevēlamā ietekme, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp naproksēnu un *FDE* ir labi pamatota, un secina, ka attiecīgi jāgroza sistēmiski lietojamu naproksēnu saturošu zāļu informācija.

Visbeidzot, kā piesardzības pasākums un, ņemot vērā pieejamo informāciju par tās pašas terapeitiskās grupas zālēm, pamatojoties uz ticamu darbības mehānismu, naproksēnu saturošu lokālai lietošanai paredzētu zāļu informāciju jāpapildina ar formulējumu par lietošanas risku grūtniecības laikā saskaņā ar formulējumu, kas pieņemts attiecībā uz lokālai lietošanai paredzētu ketoprofēnu, flurbiprofēnu un ibuprofēnu, ibuprofēna lizīnu (nav indicēts *ductus arteriosus* gadījumā), ibuprofēnu / kofeīnu.

CMDh piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par naproksēnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kas satur naproksēnu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur naproksēnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka saistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējs / reģistrācijas apliecības īpašnieki ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

1. Ieteikums par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*) — sistēmiskām zāļu formām

Zāļu aprakstā sistēmiskām zāļu formām, kas satur aktīvo vielu naproksēnu, ieteicams veikt šādas izmaiņas (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**):

Teksta vietā, kur 4.4. apakšpunktā esošajā rindkopā par smagām ādas reakcijām ir uzskaitītas smagas ādas reakcijas (piemēram, SJS un TEN), jāpievieno šāds teksts. Ja līdzīgs formulējums vēl nav izmantots, tas būtu pilnībā jāiekļauj. Ja zāļu aprakstā jau ir iekļauti līdzīgi vai stingrāki ieteikumi par SCAR, līdzīgie vai stingrākie ieteikumi paliek spēkā un būtu jā saglabā.

Zāļu apraksts

Piemēram, to var pievienot šādi, ja zāļu aprakstā ir šāds precīzs formulējums:

- 4.4. apakšpunkts

Smagas ādas blakusparādības (*severe cutaneous adverse reactions - SCAR*)

Pēc reģistrācijas saistībā ar <zāļu nosaukums> terapiju ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS*), toksisku epidermas nekrolīzi (*TEN*) **un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*)**, kas var būt dzīvībai bīstami vai letāli. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, <zāļu nosaukums> lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc. Ja, lietojot <zāļu nosaukums>, pacientam ir attīstījies *SJS*, *TEN* **vai *DRESS***, ārstēšanu ar <zāļu nosaukums> nedrīkst atsākt, un tā ir pilnībā jāizbeidz.

- 4.8. apakšpunkts

SOK Ādas un zemādas audu bojājumi

*Ja *DRESS* jau ir iekļauta 4.8. apakšpunktā ar citu biežumu, jā saglabā esošais biežums.*

Biežums: Nav zināms — **Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*) (skatīt 4.4. apakšpunktu)**

Lietošanas instrukcija

*Ja atsevišķu nopietnu ādas reakciju (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze) nosaukumi nav minēti pašreizējā apstiprinātā zāļu apraksta punktā par nopietnām ādas reakcijām, šajā punktā izmaiņas nav nepieciešamas (t. i., nav nepieciešams pievienot arī nosaukumu "zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*)").*

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

Bīdīnājumi un piesardzība lietošanā

Ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi, zāļu izraisītu **reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*)** saistībā ar <zāļu nosaukums>. Ja pamanāt kādu no simptomiem, kas saistīti ar šīm 4. punktā aprakstītajām nopietnajām ādas reakcijām, pārtrauciet <zāļu nosaukums> lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Pārtrauciet lietot <zāļu nosaukums> un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām:

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Plaši izplatīti izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu paaugstināšanās, asins analīžu izmaiņas (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem, ko dēvē arī par DRESS). Skatīt arī 2. punktu.

2. Ieteikums par fiksētiem zāļu izraisītiem izsitumiem (FDE) — sistēmiskām zāļu formām

Zāļu aprakstā sistēmiskām zāļu formām, kas satur aktīvo vielu naproksēnu, ieteicams veikt šādas izmaiņas (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~):

Zāļu apraksts

• 4.8. apakšpunkts

Ja FDE jau ir iekļauta 4.8. apakšpunktā ar citu biežumu, jā saglabā esošais biežums.

SOK Ādas un zemādas audu bojājumi

Biežums: Nav zināms: **fiksēti zāļu izraisīti izsitumi**

Lietošanas instrukcija

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Pārtrauciet lietot <zāļu nosaukums> un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām:

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

specifiska ādas alerģiska reakcija, ko sauc par fiksētiem zāļu izraisītiem izsitumiem, kas parasti atkārtojas tajā(-ās) pašā(-ās) vietā(-ās), atkārtoti lietojot zāles, un var izskatīties kā apaļi vai ovāli apsārtumi un ādas pietūkums, pūslīšu veidošanās (nātrene), nieze;

3. Ieteikums lietošanai grūtniecības laikā — lokāli lietojamās zāļu formas

Ieteicams veikt šādas izmaiņas zāļu aprakstā **lokāli lietojamām** zālēm, kas satur aktīvo vielu naproksēnu (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~):

Šis teksts nacionālā līmenī ir jāpielāgo spēkā esošajiem zāļu apraksta formulējumiem. Ja zāļu aprakstā jau ir iekļauti līdzīgi vai stingrāki ieteikumi par lietošanu grūtniecības laikā, līdzīgs vai stingrāks ieteikums paliek spēkā un tas ir jā saglabā.

Ja zāļu aprakstā ir apgalvojumi, kas norāda, ka nav teratogēnas iedarbības vai būtiskas sistēmiskas iedarbības, šis teksts ir jāsvītro.

Zāļu apraksts

• 4.3. apakšpunkts

(..)

- grūtniecības trešais trimestris

• 4.6. apakšpunkts

[...] Grūtniecība

Nav klinisko datu par <zāļu nosaukums> lietošanu grūtniecības laikā. Pat, ja sistēmiskā iedarbība ir mazāka, salīdzinot ar iekšķīgu lietošanu, nav zināms, vai sistēmiskā [zāļu nosaukums] iedarbība, kas tiek sasniegta pēc lokālas lietošanas, var kaitēt embrijam/auglim. Grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī [zāļu nosaukums] nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja zāles lieto, devai jābūt pēc iespējas mazākai un ārstēšanas ilgumam pēc iespējas īsākam.

Grūtniecības trešā trimestra laikā prostaglandīnu sintēzes inhibitoru, tostarp <zāļu nosaukums>, sistēmiska lietošana var izraisīt kardiopulmonālu un nieru toksicitāti auglim. Grūtniecības beigās gan mātei, gan bērnam var pagarināties asināšanas laiks, un aizkavēties dzemdības. Tādēļ [zāļu nosaukums] ir kontrindicēts grūtniecības pēdējā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] <lietošanas>

Nelietojiet <zāļu nosaukums> šādos gadījumos:

Ja Jums ir pēdējie trīs grūtniecības mēneši.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

(..)

<Zāļu nosaukums> iekšķīgi lietojamās zāļu formas (piemēram, tabletes) var izraisīt nevēlamas blakusparādības Jūsu nedzimušajam bērnam. Nav zināms, vai tāds pats risks attiecināms uz [zāļu nosaukums], lietojot tās uz ādas.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet <zāļu nosaukums> pēdējo trīs grūtniecības mēnešu laikā. Pirmajos sešos grūtniecības mēnešos Jūs nedrīkstat lietot [zāļu nosaukums], ja vien tas nav absolūti nepieciešams un to nav ieteicis ārsts. Ja Jums šajā periodā ir nepieciešama ārstēšana, jālieto mazākā deva pēc iespējas īsāku laiku.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> sanāksme 2024. gada aprīlī
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2024. gada 9. jūnijā
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2024. gada 8. augustā