

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor naproxen, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens die terug te vinden zijn in de literatuur en voortvloeien uit spontane meldingen, waarbij er in sommige gevallen sprake was van een nauw temporeel verband, en gedegen documentatie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen naproxen en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ten minste een redelijke mogelijkheid vormt. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die naproxen voor systemisch gebruik bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op fixed-drug eruption die voortvloeien uit talrijke spontane meldingen en terug te vinden zijn in de literatuur, waarbij sprake was van positieve rechallenge of bevestigde orale provocatietests, en aangezien in de productinformatie over verschillende systemische middelen met naproxen reeds melding wordt gemaakt van deze bijwerking, is het PRAC bovendien van mening dat het causale verband tussen naproxen en fixed-drug eruption goed is onderbouwd. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die naproxen voor systemisch gebruik bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Tot slot moet uit voorzorg de productinformatie over geneesmiddelen met naproxen voor plaatselijk gebruik, gezien de beschikbare informatie over geneesmiddelen uit dezelfde therapeutische klasse in verband met een plausibel werkingsmechanisme, worden bijgewerkt door invoeging van de formulering over de risico's van gebruik tijdens de zwangerschap die ook is goedgekeurd voor plaatselijk gebruikte ketoprofen, flurbiprofen en ibuprofen, ibuprofenlysine (niet geïndiceerd in ductus arteriosus), ibuprofen/cafeïne.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor naproxen is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) naproxen bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die naproxen bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

1. Aanbeveling inzake geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) – voor systemische formuleringen

De volgende wijzigingen worden aanbevolen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof naproxen voor systemische formuleringen bevatten (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Onderstaande tekst dient te worden toegevoegd op de plaats(en) waar reeds een opsomming wordt gegeven van ernstige huidreacties (bijv. SJS en TEN) in de bestaande paragraaf over ernstige huidreacties in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken. Als een dergelijke formulering momenteel ontbreekt, dient deze volledig te worden ingevoegd. Indien in de productinformatie al vergelijkbaar of strenger advies over SCAR's is opgenomen, blijft dat gelden en dient het te worden behouden.

Samenvatting van de productkenmerken

De aanbeveling kan bijvoorbeeld op onderstaande manier worden ingevoegd, als de productinformatie de volgende precieze formulering bevat:

- Rubriek 4.4

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) **en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met de behandeling met dit middel. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met dit middel onmiddellijk worden stopgezet. Als de patiënt SJS, TEN **of DRESS** heeft ontwikkeld bij het gebruik van dit middel, mag de behandeling daarmee niet opnieuw worden gestart en moet deze permanent worden stopgezet.

- Rubriek 4.8

SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen'

Als DRESS reeds in rubriek 4.8 is opgenomen met een andere frequentie, moet de bestaande frequentie worden behouden.

Frequentie: Niet bekend – **Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)**

Bijsluiter

Als de individuele ernstige huidreacties (bijv. Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse) in de paragraaf over ernstige huidreacties in de huidige goedgekeurde bijsluiter niet bij naam worden genoemd, hoeft die paragraaf niet te worden gewijzigd (en is het dus evenmin nodig om de naam 'geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)' toe te voegen).

Rubriek 2 – Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er zijn gevallen gemeld van ernstige huidreacties (met inbegrip van het Stevens-Johnson-syndroom,

toxische epidermale necrolyse en **geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**) in verband met dit middel. Stop met het gebruik van dit middel en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de klachten opmerkt die horen bij deze ernstige huidreacties (zoals beschreven in rubriek 4).

Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

Stop met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met een arts als u één van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, bloedafwijkingen (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere lichaamsorganen (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, ook wel 'DRESS' genoemd). Zie ook rubriek 2.

2. Aanbeveling inzake vaste geneesmiddeleneruptie – voor systemische formuleringen

De volgende wijzigingen worden aanbevolen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof naproxeen voor systemische formuleringen bevatten (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.8**

Als vaste geneesmiddeleneruptie reeds in rubriek 4.8 is opgenomen met een andere frequentie, moet de bestaande frequentie worden behouden.

SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen'

Frequentie: Niet bekend – **Fixed-drug eruption**

Bijsluiter

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Stop met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met een arts als u één van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Een kenmerkende allergische huidreactie die gewoonlijk steeds op dezelfde plaats(en) optreedt bij hernieuwde blootstelling aan het betreffende geneesmiddel (fixed-drug eruption). Deze reactie kan optreden in de vorm van ronde of ovale rode en gezwollen plekken op de huid, blaarvorming (netelroos) en jeuk

3. Aanbeveling inzake gebruik tijdens de zwangerschap – voor topische formuleringen

De volgende wijzigingen worden aanbevolen in de productinformatie van geneesmiddelen die de

werkzame stof naproxeen voor topische formuleringen bevatten (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Deze tekst moet op nationaal niveau worden aangepast aan de reeds bestaande formuleringen in de productinformatie. Indien in de productinformatie al vergelijkbaar of strenger advies over gebruik tijdens de zwangerschap is opgenomen, blijft dat gelden en dient het te worden behouden.

Ingeval de productinformatie verklaringen bevat inzake de afwezigheid van teratogene effecten of relevante systemische blootstelling, moet die tekst worden verwijderd.

Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.3**

[...]

– derde trimester van de zwangerschap

- **Rubriek 4.6**

[...] **Zwangerschap**

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap. Ook al is de systemische blootstelling geringer dan bij orale toediening, het is niet bekend of de systemische blootstelling aan dit middel na plaatselijke toediening schadelijk kan zijn voor een embryo/foetus. In het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag dit middel niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als het toch wordt gebruikt, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

In het derde trimester van de zwangerschap kan systemisch gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers, waaronder dit middel, leiden tot cardiopulmonale en renale toxiciteit bij de foetus. Aan het einde van de zwangerschap kan zowel bij de moeder als bij het kind sprake zijn van verlengde bloedingstijd en kan de bevalling vertraging oplopen. Het gebruik van dit middel is daarom gecontra-indiceerd in het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken/innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

In de laatste drie maanden van uw zwangerschap.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

[...]

Via de mond in te nemen vormen (bijv. tabletten) van dit middel kunnen bijwerkingen veroorzaken bij uw ongeborn kind. Het is niet bekend of het middel datzelfde risico inhoudt wanneer het op de huid wordt gebruikt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik dit middel niet in de laatste drie maanden van uw zwangerschap. Gebruik dit middel niet tijdens de eerste zes maanden van de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is en uw arts dit aanbeveelt. Als u in deze periode moet worden behandeld, dient de laagste dosis te worden gebruikt en moet de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	april 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	9 juni 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	8 augustus 2024