

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for naproksen er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige opplysninger fra litteraturen, spontane rapporter, herunder tilfeller med et tett tidsforhold og god dokumentasjon, mener PRAC at det er minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom naproksen og DRESS. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder naproksen for systemisk bruk, bør endres i samsvar med dette.

I lys av de tilgjengelige opplysningene om risikoen for fiksert legemiddelutslett (FDE) fra mange spontane rapporter og vitenskapelig litteratur, med positiv rechallenge eller bekreftede orale provokasjonstester, og med tanke på at flere systemiske naproksenholdige produkter allerede nevner denne uønskede effekten i PI, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom naproksen og FDE er godt underbygget, og konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder naproksen for systemisk bruk, bør endres i henhold til dette.

Endelig, som et forebyggende tiltak og i lys av tilgjengelig informasjon om legemidler i samme terapeutiske klasse om en plausibel mekanisme, bør produktinformasjonen for naproksenholdige legemidler til lokal bruk oppdateres med ordlyden om risikoen ved bruk under graviditet, i tråd med den som er vedtatt for ketoprofen, flurbiprofen og ibuprofen til lokal bruk, ibuprofenlysin (ikke indisert ved ductus arteriosus), ibuprofen / koffein.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for naproksen mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder naproksen, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder naproksen er godkjent i EU, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel (legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

1. Anbefaling om legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) – for systemiske formuleringer

Det anbefales å foreta følgende endringer i produktinformasjonen om legemidler som inneholder virkestoffet naproksen for systemiske formuleringer (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket):

Følgende tekst bør legges til på de(t) eksisterende stedet(ene) der alvorlige hudreaksjoner (f.eks. SJS og TEN) er oppført i det eksisterende avsnittet om alvorlige hudreaksjoner i pkt. 4.4 i preparatomtalen. Hvis en lignende formulering ikke allerede er på plass, bør den implementeres i sin helhet. Hvis produktinformasjonen allerede inneholder et lignende eller strengere råd om SCARs, er det lignende eller strengere rådet fortsatt gyldig og bør opprettholdes.

Preparatomtale

Det kan for eksempel legges til som følger, i tilfelle produktinformasjonen inneholder den nøyaktige ordlyden nedenfor:

- Pkt. 4.4

Alvorlige kutane bivirkninger

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert etter markedsføring i forbindelse med behandling med <legemiddelnavn>. Dersom det oppstår tegn og symptomer som tyder på slike reaksjoner, skal <legemiddelnavn> seponeres umiddelbart. Hvis pasienten har utviklet SJS, TEN eller DRESS med bruk av <legemiddelnavn>, må behandling med <legemiddelnavn> ikke gjenopptas og bør avsluttes permanent.

- Pkt. 4.8

Hud- og underhudssykdommer SOC

Dersom DRESS allerede er omfattet i punkt 4.8 med en annen frekvens, bør den eksisterende frekvensen beholdes.

Frekvens: Ikke kjent – Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) **(se pkt. 4.4)**

Pakningsvedlegg

Dersom navnet på de enkelte alvorlige hudreaksjonene (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) ikke er nevnt i avsnittet om alvorlige hudreaksjoner i gjeldende godkjente pakningsvedlegg, er det ikke behov for endringer i dette avsnittet (dvs. ikke nødvendig å tilføye navnet «legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)»).

Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker <legemiddelnavn>

Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige hudreaksjoner, herunder (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) har blitt rapportert i forbindelse med <legemiddelnavn>. Slutt å ta <legemiddelnavn> og rådfør deg med lege umiddelbart dersom du får noen av symptomene forbundet med alvorlige hudreaksjoner som beskrevet i avsnitt 4.

Avsnitt 4 Mulige bivirkninger

Slutt å ta <legemiddelnavn> og kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data

Utbredt utslett, høy kroppstemperatur, forhøyede leverenzymmer, unormale blodverdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og andre kroppsorganers involvering (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, også kjent som DRESS). Se også avsnitt 2.

2. Anbefaling om fiksert legemiddelutslett (FDE) – for systemiske formuleringer

Det anbefales å foreta følgende endringer i produktinformasjonen om legemidler som inneholder virkestoffet naproksen for systemiske formuleringer (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket):

Preparatomtale

• Pkt. 4.8

Dersom FDE allerede er omfattet i punkt 4.8 med en annen frekvens, bør den eksisterende frekvensen beholdes.

Hud- og underhudssykdommer SOC

Frekvens: Ikke kjent **fiksert legemiddelutslett**

Pakningsvedlegg

Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

Slutt å ta <legemiddelnavn> og kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data

en karakteristisk hudallergisk reaksjon, kjent som «fiksert legemiddelutslett» (FDE) som vanligvis kommer tilbake på samme sted(er) ved ny eksponering for legemidlet, og som kan se ut som runde eller ovale flekker med rødhet og hevelse i huden, blemmer (elveblest), kløe

3. Anbefaling for bruk under graviditet – for topiske formuleringer

Det anbefales å foreta følgende endringer i produktinformasjonen om legemidler som inneholder virkestoffet naproksen for topiske formuleringer (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket):

Denne teksten skal tilpasses, på nasjonalt nivå, til eksisterende ordlyder i produktinformasjonen. Dersom produktinformasjonen allerede inneholder et lignende eller strengere råd om bruk under graviditet, er

det lignende eller strengere rådet fortsatt gyldig og bør opprettholdes.

Dersom produktinformasjonen inneholder utsagn som indikerer ingen teratogene effekter eller ingen relevant systemisk eksponering, skal denne teksten slettes.

Preparatomtale

• Pkt. 4.3

[...]

– tredje svangerskapstrimester

• Pkt. 4.6

[...] Graviditet

Det finnes ingen kliniske data fra bruk av <legemiddelnavn> under graviditet. Selv om systemisk eksponering er lavere sammenlignet med oral administrering, er det ikke kjent om den systemiske eksponeringen for <legemiddelnavn> som oppnås etter topisk administrering, kan være skadelig for et embryo/foster. <Legemiddelnavn> bør ikke gis i første og andre trimester av svangerskapet med mindre det helt klart er nødvendig. Dersom det brukes, bør dosen holdes så lav og behandlingstiden så kort som mulig.

I tredje trimester av svangerskapet kan systemisk bruk av prostaglandinsyntetasehemmere, herunder <legemiddelnavn>, forårsake kardiopulmonal og renal toksisitet hos fosteret. På slutten av svangerskapet kan det oppstå forlenget blødningstid hos både mor og barn, og fødselen kan bli forsinket. Derfor er <legemiddelnavn> kontraindisert i siste trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3).

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2. Hva du må vite før du <tar/bruker> <legemiddelnavn>

Ikke bruk <produkt>

Dersom du er i de siste 3 månedene av svangerskapet.

Graviditet, amming og fertilitet

[...]

Orale former (f.eks. tabletter) av <legemiddelnavn> kan forårsake bivirkninger hos det ufødte barnet. Det er ikke kjent om samme risiko gjelder for <legemiddelnavn> når det brukes på huden.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke bruk <legemiddelnavn> hvis du er i de siste 3 månedene av svangerskapet. Du bør ikke ta <legemiddelnavn> de første 6 månedene av svangerskapet med mindre det er absolutt nødvendig og etter råd fra lege. Dersom du trenger behandling i denne perioden, bør du bruke den laveste dosen i kortest mulig tid.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i april 2024
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	09. juni 2024
Medlemsstatene implementerer vedtaket (innehaver av markedsføringstillatelsen sender inn endringssøknad):	08. august 2024