

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących naproksenu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych literaturowych, spontanicznych zgłoszeń, w tym przypadków o ścisłym związku czasowym i dobrze udokumentowanych, PRAC uznaje, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem naproksenu a zespołem DRESS jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne dotyczące produktów zawierających naproksen do stosowania ogólnoustrojowego należy odpowiednio zmodyfikować.

Ponadto, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące ryzyka utrwalonej wysypki polekowej (FDE, ang. *fixed drug eruption*), pochodzące z wielu zgłoszeń spontanicznych i literatury naukowej, z pozytywnymi wynikami ponownej próby lub potwierdzonych doustnych testów prowokacyjnych, a także biorąc pod uwagę, że kilka produktów zawierających naproksen do stosowania ogólnoustrojowego wymienia już to działanie niepożądane w drukach informacyjnych, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy między naproksem a FDE jest dobrze uzasadniony i stwierdził, że druki informacyjne dotyczące produktów zawierających naproksen do stosowania ogólnoustrojowego należy odpowiednio zmienić.

Jako środek ostrożności i w świetle dostępnych informacji o lekach z tej samej klasy terapeutycznej, na podstawie prawdopodobnego mechanizmu działania, należy zaktualizować druki informacyjne produktów leczniczych zawierających naproksen do stosowania miejscowego, dodając sformułowanie dotyczące ryzyka stosowania w czasie ciąży, podobnie jak w przypadku miejscowego stosowania ketoprofenu, flurbiprofenu i ibuprofenu, lizyny ibuprofenu (niewskazanej w przewodzie tętniczym), ibuprofenu z kofeiną.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących naproksenu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) naproksen jako substancję czynną pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną w ramach niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające naproksen są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

1. Zalecenie dotyczące reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS) – dotyczy produktów do stosowania ogólnoustrojowego

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających naproksen jako substancję czynną do stosowania ogólnoustrojowego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, tekst usunięty jest ~~przekreślony~~):

Następujący tekst należy dodać do obecnych miejsc w dotychczasowym akapicie dotyczącym ciężkich reakcji skórnych, w punkcie 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego, gdzie wymienione są poważne reakcje skórne (np. SJS i TEN). Jeśli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze wprowadzone, należy je dodać w całości. Jeśli druki informacyjne zawierają już podobne lub bardziej restrykcyjne zalecenia dotyczące SCAR, pozostają one aktualne i należy je utrzymać.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Na przykład tekst ten można dodać w następującym brzmieniu, gdy druki informacyjne zawierają sformułowanie, dokładnie takie jak poniższe:

- Punkt 4.4

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*)

Po wprowadzeniu produktu leczniczego <nazwa własna> do obrotu zgłaszano w związku z jego stosowaniem występowanie zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka **oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS)**, które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy <nazwa własna>. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego <nazwa własna> u pacjenta wystąpi zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka **lub zespół DRESS**, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego <nazwa własna> i nigdy nie należy ponownie rozpoczynać leczenia nim.

- Punkt 4.8

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej wg. klasyfikacji układów i narządów

Jeżeli DRESS uwzględniono już w punkcie 4.8 z inną częstością występowania, należy ją utrzymać.

Częstość występowania: częstość nieznana- **reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)**

Ulotka dla pacjenta

Jeśli nazwy poszczególnych ciężkich reakcji skórnych (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka) nie są wymienione w akapicie dotyczącym ciężkich reakcji skórnych w obecnie zatwierdzonych drukach informacyjnych, nie ma konieczności wprowadzania zmian w tym punkcie (tj. nie ma również konieczności dodawania nazwy „reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)”).

Punkt 2 Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W związku ze stosowaniem leku <nazwa własna> notowano ciężkie reakcje skórne, w tym (zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, **reakcje polekowe z eozynofilią i**

objawami ogólnymi (zespół DRESS)). Należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek ze związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórными objawów, opisanych w punkcie 4.

Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

Jeśli wystąpi którekolwiek z niżej wymienionych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, zaburzenia krwi (eozynofilia), powiększenie węzłów chłonnych i objęcie innych narządów (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi, zwana także zespołem DRESS). Patrz też punkt 2.

2. Zalecenie dotyczące utrwalonej wysypki polekowej (FDE) – dotyczy produktów do stosowania ogólnoustrojowego

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających naproksen jako substancję czynną do stosowania ogólnoustrojowego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, tekst usunięty jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

• Punkt 4.8

Jeżeli FDE uwzględniono już w punkcie 4.8 z inną częstością występowania, należy ją utrzymać.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej wg. klasyfikacji układów i narządów

Częstość występowania: częstość nieznana - **utrwalona wysypka polekowa**

Ulotka dla pacjenta

Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

Jeśli wystąpi którekolwiek z niżej wymienionych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

charakterystyczna skórna reakcja alergiczna, zwana utrwaloną wysypką polekową, która zazwyczaj nawraca w tym samym miejscu (miejscach) w wyniku ponownego zastosowania leku i może przybierać postać okrągłych lub owalnych zaczerwienionych plam i obrzęku skóry, pęcherzy (pokrzywki), swędzenia;

3. Zalecenie dotyczące stosowania w czasie ciąży – dotyczy produktów do stosowania miejscowego

W drukach informacyjnych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, zawierających naproksen jako substancję czynną, zaleca się wprowadzenie następujących zmian (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Tekst ten należy dostosować na poziomie krajowym do sformułowań zawartych obecnie w drukach informacyjnych. Jeżeli druki informacyjne zawierają podobne lub bardziej rygorystyczne zalecenia

dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży, pozostają one aktualne i należy je utrzymać.

Jeśli druki informacyjne zawierają stwierdzenia wskazujące na brak skutków teratogennych lub brak istotnego narażenia ogólnoustrojowego, tekst ten należy usunąć.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

• Punkt 4.3

[...]

- trzeciego trymestru ciąży

• Punkt 4.6

[...] Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu <nazwa własna> w czasie ciąży. Nawet jeśli narażenie ogólnoustrojowe jest mniejsze niż po podaniu doustnym, nie wiadomo, czy narażenie ogólnoustrojowe produktu <nazwa własna>, osiągnięte po podaniu miejscowym, może być szkodliwa dla zarodka (płodu). Podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży nie należy stosować produktu <nazwa własna>, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W razie zastosowania, dawkę należy utrzymywać na jak najniższym poziomie i podawać ją przez najkrótszy czas leczenia.

W trzecim trymestrze ciąży ogólnoustrojowe zastosowanie inhibitorów syntetazy prostaglandyny, w tym produktu <nazwa własna>, może wywołać u płodu kardiomiopatie i nefrotoksyczność. Pod koniec ciąży może wystąpić wydłużony czas krwawienia zarówno u matki, jak i u dziecka, a poród może być opóźniony. W związku z tym stosowanie produktu <nazwa własna> jest przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> leku <nazwa własna>

Nie stosować leku <nazwa własna>

Jeśli pacjentka jest w trzecim trymestrze ciąży.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

[...]

Postacie doustne (np. tabletki) leku <nazwa własna> mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonego dziecka. Nie wiadomo, czy to samo ryzyko zachodzi podczas stosowania leku <nazwa własna> na skórę.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie stosować leku <nazwa własna> w ciągu ostatnich 3 miesięcy ciąży. Nie należy stosować leku <nazwa własna> podczas pierwszych 6 miesięcy ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i zalecane przez lekarza. W razie konieczności leczenia w tym okresie, należy przyjmować jak najmniejszą dawkę przez jak najkrótszy czas.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w kwietniu 2024 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	9. czerwca 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	8. sierpnia 2024 r.