

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o naproxeno, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura, as notificações espontâneas, incluindo casos com uma relação temporal estreita e uma boa documentação, o PRAC considera que uma relação causal entre o naproxeno e a DRESS é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm naproxeno para uso sistémico deve ser alterada em conformidade.

Além disso, tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de erupção medicamentosa fixa (EMF) a partir de numerosas notificações espontâneas e da literatura científica, com reexposição positiva ou testes de provocação oral confirmados, e considerando que vários medicamentos que contêm naproxeno sistémico já mencionam este efeito indesejável na informação do medicamento, o PRAC considera que uma relação causal entre o naproxeno e a EMF está bem fundamentada, concluindo que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm naproxeno para uso sistémico deve ser alterada em conformidade.

Por último, como medida de precaução, e tendo em conta as informações disponíveis sobre medicamentos da mesma classe terapêutica, num mecanismo plausível, a informação do medicamento dos medicamentos que contêm naproxeno para uso tópico deve ser atualizada com a redação relativa aos riscos de utilização durante a gravidez, em consonância com a adotada para o cetoprofeno tópico, o flurbiprofeno e o ibuprofeno, o ibuprofeno lisina (não indicado para canal arterial) e o ibuprofeno/caféina.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao naproxeno, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) naproxeno se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm naproxeno estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

1. Recomendação sobre a reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) — para formulações sistémicas

São recomendadas as seguintes alterações à informação do medicamento dos medicamentos que contêm a substância ativa naproxeno para formulações sistémicas (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

O texto seguinte deve ser aditado ao(s) local(ais) existente(s) em que as reações cutâneas graves (por exemplo, SSJ e NET) estão enumeradas no parágrafo relativo às reações cutâneas graves na secção 4.4 do RCM. Se ainda não estiver em vigor, deve ser aplicada na íntegra uma formulação semelhante. Caso a informação do medicamento já inclua um aconselhamento semelhante ou mais rigoroso sobre RCAG, o aconselhamento semelhante ou mais rigoroso continua a ser válido e deve manter-se.

Resumo das características do medicamento

Por exemplo, pode ser adicionado da seguinte forma, caso a informação do medicamento contenha o texto exato abaixo:

- Secção 4.4

Reações cutâneas adversas graves (RCAG)

No período pós-comercialização, foi notificada a ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de necrólise epidérmica tóxica (NET), **e de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)**, as quais podem colocar a vida em risco ou ser fatais, associadas ao tratamento com <nome do medicamento>. Caso surjam sinais e sintomas sugestivos destas reações, <nome do medicamento> deve ser imediatamente suspenso. Se o doente tiver desenvolvido SSJ, NET **ou DRESS** com a utilização de <nome do medicamento>, o tratamento com <nome do medicamento> não pode ser reiniciado e deve ser permanentemente descontinuado.

- Secção 4.8

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos CSO

Se a DRESS já estiver incluída na secção 4.8 com outra frequência, a frequência existente deve ser mantida.

Frequência: Desconhecida — **Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4)**

Folheto Informativo

Se o nome das várias reações cutâneas graves (por exemplo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) não for mencionado no parágrafo relativo a reações cutâneas graves na atual informação do medicamento aprovada, também não há necessidade de alterações neste parágrafo (ou seja, não é necessário acrescentar o nome «reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)»).

Secção 2 — O que precisa de saber antes de tomar <nome do medicamento>

Advertências e precauções

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, **reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)**), em

associação com <nome do medicamento>. Pare de utilizar <nome do medicamento> e procure assistência médica imediatamente se tiver qualquer um dos sintomas associados a estas reações cutâneas graves, descritos na secção 4.

Secção 4 — Efeitos secundários possíveis

Pare de tomar <nome do medicamento> e contacte imediatamente um médico se notar algum dos seguintes efeitos secundários:

Frequência desconhecida: não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Erupção cutânea generalizada, temperatura corporal elevada, elevações das enzimas hepáticas, anomalias no sangue (eosinofilia), aumento dos gânglios linfáticos e envolvimento de outros órgãos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, também conhecida como DRESS). Ver também secção 2.

2. Recomendação sobre erupção medicamentosa fixa (EMF) — para formulações sistémicas

São recomendadas as seguintes alterações à informação do medicamento dos medicamentos que contêm a substância ativa naproxeno para formulações sistémicas (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

Resumo das características do medicamento

• Secção 4.8

Se a EMF já estiver incluída na secção 4.8 com outra frequência, a frequência existente deve ser mantida.

CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos»

Frequência: Desconhecida **erupção medicamentosa fixa**

Folheto Informativo

Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Pare de tomar <nome do medicamento> e contacte imediatamente um médico se notar algum dos seguintes efeitos secundários:

Frequência desconhecida: não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

uma reação alérgica cutânea distintiva conhecida como erupção medicamentosa fixa, que geralmente reocorre no(s) mesmo(s) local(ais) de reexposição à medicação, podendo ter a forma de manchas arredondadas ou ovais de vermelhidão e inchaço da pele, formação de bolhas (urticária), comichão

3. Recomendação para utilização durante a gravidez — para formulações tópicas

São recomendadas as seguintes alterações à informação do medicamento dos medicamentos que contêm a substância ativa naproxeno para formulações tópicas (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

Este texto deve ser adaptado, a nível nacional, às formulações existentes na informação do medicamento. Caso a informação do medicamento já inclua um aconselhamento semelhante ou mais rigoroso sobre a utilização na gravidez, o aconselhamento semelhante ou mais rigoroso continua a ser válido e deve manter-se.

Caso a informação do medicamento contenha afirmações que indicam a ausência de efeitos teratogénicos ou nenhuma exposição sistémica relevante, este texto deve ser eliminado.

Resumo das características do medicamento

• Secção 4.3

[...]

- terceiro trimestre de gravidez

• Secção 4.6

[...] **Gravidez**

Não existem dados clínicos sobre a utilização de <nome do medicamento> durante a gravidez. Ainda que a exposição sistémica seja inferior em comparação com a administração oral, desconhece-se se a exposição sistémica de [nome do medicamento] alcançada após a administração tópica pode ser prejudicial para um embrião/feto. Durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, [nome do produto] não deve ser utilizado, a menos que seja claramente necessário. Se for utilizado, a dose deve ser mantida tão baixa quanto possível e a duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, o uso sistémico de inibidores da síntese de prostaglandinas, incluindo <nome do medicamento>, pode induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer um tempo de hemorragia prolongado, tanto na mãe como na criança, e o trabalho de parto pode ser atrasado. Por conseguinte, [nome do medicamento] é contraindicado durante o último trimestre da gravidez (ver secção 4.3).

Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> [nome do medicamento]

Não utilize <o medicamento>

Se estiver nos últimos 3 meses de gravidez.

Gravidez, amamentação e fertilidade

[...]

As formas orais (por exemplo, comprimidos) de <nome do medicamento> podem causar efeitos adversos no feto. Não se sabe se o mesmo risco se aplica a [nome do medicamento] quando utilizado na pele.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não utilize <nome do medicamento> se estiver nos últimos 3 meses da gravidez. Não deve utilizar [nome do medicamento] durante os primeiros 6 meses de gravidez, a menos que seja claramente necessário e aconselhado pelo seu médico. Se necessitar de tratamento durante

este período, deve ser utilizada a dose mais baixa durante o menor período de tempo possível.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de abril de 2024
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	9 de junho de 2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	8 de agosto de 2024