

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru naproxen, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate, rapoartele spontane, care menționează cazuri cu legătură temporală strânsă și bine documentate, PRAC consideră că o legătură cauzală între naproxen și DRESS este o posibilitate cel puțin rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin naproxen pentru uz sistemic trebuie modificate în consecință.

În plus, având în vedere datele disponibile privind riscul de erupție medicamentoasă fixă (EMF) din numeroase rapoarte spontane și din literatura științifică de specialitate, cu teste pozitive la reluarea administrării sau teste de provocare orală confirmate și având în vedere că mai multe produse sistemice care conțin naproxen menționează deja acest efect nedorit în informațiile referitoare la medicament, PRAC consideră că legătura cauzală dintre naproxen și EMF este bine susținută și a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin naproxen pentru uz sistemic trebuie modificate în consecință.

În sfârșit, ca măsură de precauție și având în vedere informațiile disponibile cu privire la medicamentele din aceeași clasă terapeutică, pe un mecanism plauzibil, informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin naproxen de uz topic trebuie actualizate cu formularea privind riscurile de utilizare în timpul sarcinii, în conformitate cu formularea adoptată pentru ketoprofen topic, flurbiprofen și ibuprofen, ibuprofen lizinat (neindicat în canal arterial), ibuprofen/cafeină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru naproxen, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin naproxen este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin naproxen sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este ~~tăiat~~)>

1. Recomandare privind reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) - pentru forme farmaceutice cu administrare sistemică

Se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin substanța activă naproxen pentru formele farmaceutice sistemice (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este ~~tăiat~~):

Următorul text trebuie adăugat la locul (locurile) existent(e) în care reacțiile cutanate severe (de exemplu SSJ și NET) sunt enumerate la punctul 4.4 din RCP, în paragraful existent privind reacțiile cutanate severe. Dacă nu există încă o formulare similară, trebuie introdusă în întregime. În cazul în care informațiile referitoare la medicament conțin deja o recomandare similară sau mai strictă privind RACG, aceasta rămâne valabilă și trebuie păstrată.

Rezumatul caracteristicilor produsului

De exemplu, se poate adăuga după cum urmează, în cazul în care informațiile referitoare la medicament conțin exact formularea de mai jos:

- Punctul 4.4

Reacții adverse cutanate grave (RACG)

Ulterior punerii pe piață, în asociere cu tratamentul cu <denumirea medicamentului>, au fost raportate sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care poate pune viața în pericol și poate fi letală. Dacă apar semne și simptome care indică aceste reacții, <denumirea medicamentului> trebuie retras imediat. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET sau sindrom DRESS la utilizarea de <denumirea medicamentului>, tratamentul cu <denumirea medicamentului> nu trebuie reluat și trebuie oprit definitiv.

- Punctul 4.8

ASO Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Dacă sindromul DRESS este deja inclus la punctul 4.8 cu altă frecvență, trebuie menținută frecvența existentă.

Frecvența Necunoscută - Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) (vezi pct. 4.4)

Prospect

Dacă numele reacțiilor cutanate grave individuale (de exemplu, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică) nu sunt menționate în paragraful referitor la reacțiile cutanate grave din prospectul actual aprobat, acest paragraf nu trebuie modificat [și anume, nu trebuie adăugat „reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)”].

Punctul 2 Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea medicamentului >

Atenționări și precauții

În asociere cu <denumirea medicamentului>, s-au raportat reacții cutanate grave, și anume sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Opreți tratamentul cu <denumirea medicamentului> și solicitați imediat

asistență medicală dacă observați orice simptom asociat acestor reacții cutanate grave descrise la pct. 4.

Punctul 4 Reacții adverse posibile

Încetați să luați <denumirea medicamentului> și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Eruptie extinsă pe piele, temperatură mare a corpului, valori mărite ale enzimelor hepatice, anomalii ale sângelui (eozinofilie), ganglioni limfatici măriți și implicare a altor organe (reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, numită și sindrom DRESS). Vezi și pct. 2.

2. Recomandare privind erupția medicamentoasă fixă (EMF) - pentru formele farmaceutice sistemice

Se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin substanța activă naproxen pentru formele farmaceutice sistemice (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat):

Rezumatul caracteristicilor produsului

● Punctul 4.8

Dacă sindromul EMF este deja menționat la pct. 4.8 cu altă frecvență, trebuie menținută frecvența existentă.

ASO Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvența **Eruptie medicamentoasă fixă** cu frecvență necunoscută

Prospect

Punctul 4. Reacții adverse posibile

Încetați să luați <denumirea medicamentului> și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

reacție alergică cutanată distinctă numită erupție medicamentoasă fixă, care apare, de obicei, în același (aceleasi) loc(uri) la reexpunerea la medicament și care poate fi sub formă de pete rotunde sau ovale roșii și tumefiate pe piele, vezicule (urticarie), mâncărime

3. Recomandare pentru utilizarea în timpul sarcinii - pentru forme farmaceutice topice

Se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin substanța activă naproxen pentru formele farmaceutice topice (textul nou este **subliniat și**

îngroșat, iar textul șters este tăiat):

Acest text trebuie adaptat, la nivel național, la formulările existente în informațiile despre medicament. În cazul în care informațiile referitoare la medicament conțin deja o recomandare similară sau mai strictă privind utilizarea în timpul sarcinii, aceasta rămâne valabilă și trebuie păstrată.

În cazul în care informațiile referitoare la medicament conțin afirmații care nu indică efecte teratogene sau o expunere sistemică relevantă, acest text trebuie eliminat.

Rezumatul caracteristicilor produsului

• Punctul 4.3

[...]

— al treilea trimestru de sarcină

• Punctul 4.6

[...] Sarcină

Nu există date clinice privind utilizarea <denumirii medicamentului> în timpul sarcinii. Chiar dacă expunerea sistemică este mai mică în față de administrarea orală, nu se știe dacă expunerea sistemică [denumirea medicamentului] la care s-a ajuns după administrarea topică poate dăuna embrionului/fătului. În primul și al doilea trimestru de sarcină, [denumirea medicamentului] nu trebuie utilizat decât dacă este absolut necesar. Dacă se administrează, doza trebuie să fie cât mai mică, iar tratamentul trebuie să dureze cât mai puțin.

În al treilea trimestru de sarcină, utilizarea sistemică de inhibitori ai sintezei de prostaglandine, inclusiv de <denumirea medicamentului>, poate induce toxicitate cardiopulmonară și renală la făt. La sfârșitul sarcinii, timpul de sângerare poate crește atât la mamă, cât și la copil, iar travaliul poate întârzia. Prin urmare, [denumirea medicamentului] este contraindicat în ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Prospect

Punctul 2 Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> <denumirea medicamentului>

Nu utilizați <produsul>

Dacă sunteți în ultimele 3 luni de sarcină.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

[...]

Formele orale (de exemplu, comprimate) de <denumirea medicamentului> pot cauza reacții adverse copilului dumneavoastră nenăscut. Nu se știe dacă același risc se aplică pentru [denumirea medicamentului] când este utilizat pe piele.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu utilizați <denumirea medicamentului> dacă sunteți în ultimele 3 luni de sarcină. Nu trebuie să utilizați [denumirea medicamentului] în primele 6 luni de sarcină decât dacă este

absolut necesar si recomandat de medicul dumneavoastra. Dacă aveți nevoie de tratament în această perioadă, trebuie utilizată doza cea mai mică pe durată cea mai mică.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din aprilie 2024
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	9 iunie 2024
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	8 august 2024