

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za naproksen so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki.

Odbor PRAC na podlagi razpoložljivih podatkov iz literature, spontanih poročil, vključno s primeri s tesno časovno povezavo in dobro dokumentacijo, meni, da je vzročna povezava med naproksenom in sindromom DRESS vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem ustrezno spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo naproksen za sistemsko uporabo.

Poleg tega odbor PRAC glede na razpoložljive podatke o tveganju za fiksno reakcijo na zdravilo (FDE) iz številnih spontanih poročil in znanstvene literature o ponovnem pojavu neželenega učinka po ponovnem začetku zdravljenja ali potrjenem preskusu peroralne provokacije ter glede na to, da več sistemskih zdravil, ki vsebujejo naproksen, že omenja ta neželeni učinek, meni, da je vzročna povezava med naproksenom in FDE dobro podprta, ter sklenil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo naproksen za sistemsko uporabo, ustrezno spremeniti.

Nazadnje je treba kot previdnostni ukrep in glede na razpoložljive informacije o zdravilih iz istega terapevtskega razreda informacije o zdravilu za zdravila za topikalno uporabo, ki vsebujejo naproksen, posodobiti z besedilom o tveganjih uporabe med nosečnostjo v skladu s tistim, ki je bilo sprejeto za ketoprofen, flurbiprofen in ibuprofen, ibuprofen lizin (ni indicirano za arteriozni duktus), ibuprofen/kofein za topično uporabo.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za naproksen skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) naproksen, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo naproksen, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

1. Priporočilo glede reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) – za sistemske formulacije

Priporočene so naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo učinkovino naproksen za sistemske formulacije (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Naslednje besedilo je treba dodati obstoječim odstavkom, v katerih so hude kožne reakcije (npr. SJS in TEN) navedene v obstoječem odstavku o hudih kožnih reakcijah v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Če podobnega besedila še ni, ga je treba v celoti dopisati. Če informacije o zdravilu že vključujejo podoben ali strožji nasvet o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), je ta še naprej veljaven in ga je treba ohraniti.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Na primer, doda se lahko na naslednji način, če informacije o zdravilu vsebujejo točno naslednje besedilo:

- Poglavje 4.4

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z <ime zdravila> so po prihodu zdravila na trg poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z <ime zdravila> takoj prekiniti. Če se je pri bolniku ob uporabi zdravila <ime zdravila> pojavil SJS, TEN ali DRESS, se zdravljenje z zdravilom <ime zdravila> ne sme ponovno začeti in ga je treba dokončno ukiniti.

- Poglavje 4.8

Organski sistem „Bolezni kože in podkožja“:

Če je sindrom DRESS že vključen v poglavje 4.8 z neznano pogostnostjo, je treba obstoječo pogostnost ohraniti.

Pogostnost: Neznana – reakcija na zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4)

Navodilo za uporabo

Če ime posamezne hude kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) v odstavku o hudih kožnih reakcijah v trenutno odobrenih navodilih za uporabo ni navedeno, ni treba spremeniti tega odstavka (tj. dodati imena „reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)“).

Poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <ime zdravila>

Opozorila in previdnostni ukrepi

V povezavi z zdravilom <ime zdravila> so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s (Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)). Prenehajte jemati <ime zdravila> in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi hudimi kožnimi reakcijami, opisanimi v

poglavju 4.

Poglavje 4 – Možni neželeni učinki

Prenehajte jemati <ime zdravila> in se takoj posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, povišane vrednosti jetrnih encimov, anomalije krvi (eozinofilija), razširjene bezgavke in vpletenost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, znana tudi kot DRESS). Glejte tudi poglavje 2.

2. Priporočilo glede fiksne reakcije na zdravilo (FDE) – za sistemske formulacije

Priporočene so naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo učinkovino naproksen za sistemske formulacije (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.8

Če je FDE že vključen v oddelek 4.8 z neznano pogostnostjo, je treba ohraniti obstoječo pogostnost.

Organski sistem „Bolezni kože in podkožja“:

Pogostnost: Neznana **fiksna reakcija na zdravilo**

Navodilo za uporabo

Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Prenehajte jemati <ime zdravila> in se takoj posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

značilna kožna alergijska reakcija, znana kot fiksna reakcija na zdravilo, ki se običajno pojavi na istem mestu(-ih) ob ponovni izpostavljenosti zdravilu in je lahko videti kot okrogle ali ovalne pordele in otekle zaplate kože z mehurji (koprivnica) in srbenjem

3. Priporočilo glede uporabe med nosečnostjo – za topikalne formulacije

Priporočene so naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo učinkovino naproksen za topikalne formulacije (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

To besedilo je treba na nacionalni ravni prilagoditi obstoječemu besedilu v informacijah o zdravilu. Če informacije o zdravilu že vsebujejo podoben ali strožji nasvet o uporabi med nosečnostjo, je ta še vedno

veljaven in ga je treba ohraniti.

Če informacije o zdravilu vsebujejo navedbe, ki trdijo, da ni teratogenih učinkov ali da ni pomembne sistemske izpostavljenosti, je treba to besedilo izbrisati.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- **Poglavje 4.3**

[...]

- tretje trimesečje nosečnosti

- **Poglavje 4.6**

[...] **Nosečnost**

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila <ime zdravila> med nosečnostjo ni. Tudi če je sistemska izpostavljenost manjša v primerjavi s peroralno uporabo, ni znano, ali je sistemska izpostavljenost zdravilu [ime zdravila], dosežena po topikalni uporabi, lahko škodljiva za zarodek/plod. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zdravilo [ime zdravila] ne sme uporabljati, razen če je to očitno potrebno. Če se zdravilo uporablja, mora biti odmerek čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko sistemska uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina, ki vključujejo zdravilo <ime zdravila>, povzroči kardiopulmonalno in ledvično toksičnost pri zarodku. Ob koncu nosečnosti se lahko pri materi in otroku podaljša čas krvavitve, porod pa se lahko odloži ali podaljša. Zato je zdravilo [ime zdravila] kontraindicirano v zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli/uporabili> zdravilo [ime zdravila]

Ne uporabljajte zdravila <ime zdravila>

Če ste v zadnjih treh mesecih nosečnosti.

Nosečnost, dojenje in plodnost

[...]

Peroralne oblike zdravila <ime zdravila> (npr. tablete) lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenem otroku. Ni znano, ali enako tveganje velja za zdravilo [ime zdravila], kadar se uporablja na koži.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ne uporabljajte zdravila <ime zdravila>, če ste v zadnjih treh mesecih nosečnosti. Zdravila [ime zdravila] ne smete uporabljati v prvih šestih mesecih nosečnosti, razen če je to nujno potrebno in vam ga svetuje vaš zdravnik. Če v tem obdobju potrebujete zdravljenje, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek v najkrajšem možnem času.

Priloga III
Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	april 2024 Sestanek skupine CMDh
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	9. junij 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	8. avgust 2024