

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för naproxen dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga litteratordata, spontana rapporter, inklusive väldokumenterade fall med ett nära tidsmässigt samband, anser PRAC att ett orsakssamband mellan naproxen och DRESS åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC anser att produktinformationen för produkter som innehåller naproxen för systemisk användning bör ändras i enlighet med detta.

Med tanke på de tillgängliga uppgifterna om risken för fixt läkemedelsutslag från ett flertal spontana rapporter och vetenskaplig litteratur, med positiv återinsättning eller bekräftade orala provokationstester, och med tanke på att denna biverkning redan nämns i produktresumén för flera systemiska produkter som innehåller naproxen, anser PRAC att ett orsakssamband mellan naproxen och fixt läkemedelsutslag är väl underbyggt och drar slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller naproxen för systemisk användning bör ändras i enlighet med detta.

Som försiktighetsåtgärd, och mot bakgrund av tillgänglig information om läkemedel i samma terapeutiska klass, bör slutligen produktinformationen för läkemedel som innehåller naproxen för topikal användning uppdateras med ordalydelsen om riskerna för användning under graviditet, i linje med den som antagits för topikalt ketoprofen, flurbiprofen och ibuprofen, ibuprofenlysin (ej indicerat för ductus arteriosus) samt ibuprofen/koffein.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för naproxen anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller naproxen är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller naproxen för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

1. Rekommendation om läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) – för systemiska beredningar

Följande ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller den aktiva substansen naproxen för systemiska beredningar rekommenderas (ny text understruken och markerad med fetstil, struken text ~~genomstrykning~~):

Följande text ska läggas till på de befintliga ställen där allvarliga hudreaktioner (t.ex. SJS och TEN) anges, i det befintliga stycket om allvarliga hudreaktioner i avsnitt 4.4 i produktresumén. Om en liknande formulering inte redan finns bör den införas i sin helhet. Om produktinformationen redan innehåller liknande eller striktare råd om allvarliga hudbiverkningar är de liknande eller striktare råden fortfarande giltiga och bör kvarstå.

Produktresumé

Om produktinformationen innehåller den exakta ordalydelsen nedan, kan det till exempel läggas till enligt nedan:

- Avsnitt 4.4

Allvarliga hudbiverkningar

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med behandling med <produktnamn>. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska <produktnamn> omedelbart sättas ut. Om patienten har utvecklat SJS, eller TEN eller DRESS vid användning av <produktnamn> får behandling med <produktnamn> inte återupptas utan ska avbrytas permanent.

- Avsnitt 4.8

Organsystemet Hud och subkutan vävnad:

Om DRESS redan ingår i avsnitt 4.8 med annan frekvens ska den befintliga frekvensen bibehållas.

Frekvens: Ingen känd frekvens – läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)

Bipacksedel

Om namnet på de enskilda allvarliga hudreaktionerna (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) inte nämns i stycket rörande allvarliga hudreaktioner i den aktuella godkända bipacksedeln, finns det inget behov av ändringar i denna punkt (dvs. inget behov av att lägga till namnet "läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)").

Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar <produktnamn>

Varningar och försiktighet

Allvarliga hudreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)) har rapporterats i samband med <produktnamn>. Sluta ta <produktnamn> och uppsök omedelbart läkare om du får något av symtomen på dessa allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

Sluta ta <produktnamn> och kontakta omedelbart läkare om du märker av någon av följande biverkningar:

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

Utbredda utslag, feber, förhöjda nivåer av leverenzym, onormala blodvärden (ökning av en typ av vita blodkroppar, kallas eosinofili), förstörade lymfkörtlar och påverkan på andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, även kallat DRESS). Se även avsnitt 2.

2. Rekommendation om fixt läkemedelsutslag – för systemiska beredningar

Följande ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller den aktiva substansen naproxen för systemiska beredningar rekommenderas (ny text **understruken och markerad med fetstil**, struken text genomstrykning):

Produktresumé

- **Avsnitt 4.8**

Om FDE redan ingår i avsnitt 4.8 med annan frekvens ska den befintliga frekvensen bibehållas.

Organsystemet Hud och subkutan vävnad:

Frekvens: Ingen känd frekvens **fixt läkemedelsutslag**

Bipacksedel

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Sluta ta <produktnamn> och kontakta omedelbart läkare om du märker någon av följande biverkningar:

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

En karakteristisk allergisk hudreaktion som kallas fixt läkemedelsutslag, som vanligtvis återkommer på samma ställe varje gång patienten exponeras för läkemedlet och kan se ut som runda eller ovala, fläckvisa rodnader och svullnader på huden, blåsor (nässelutslag) eller klåda.

3. Rekommendation för användning under graviditet – för topikala beredningar

Följande ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller den aktiva substansen naproxen för topikala beredningar rekommenderas (ny text **understruken och markerad med fetstil**, struken text genomstrykning):

Denna text ska anpassas på nationell nivå till de befintliga formuleringarna i produktinformationen. Om produktinformationen redan innehåller liknande eller striktare råd om användning under graviditet är de

liknande eller striktare råden fortfarande giltiga och bör kvarstå.

Om produktinformationen innehåller uppgifter som inte tyder på teratogena effekter eller relevant systemisk exponering bör denna text tas bort.

Produktresumé

• Avsnitt 4.3

[...]

– graviditetens tredje trimester

• Avsnitt 4.6

[...] Graviditet

Det finns inga kliniska data från användning av <produktnamn> under graviditet. Även om den systemiska exponeringen är lägre än vid oral administrering, är det inte känt om den systemiska exponeringen för [produktnamn] som uppnås efter topikal administrering kan vara skadlig för ett embryo/foster. Under graviditetens första och andra trimester ska [produktnamn] inte användas om det inte är absolut nödvändigt. Om det används ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under graviditetens tredje trimester kan systemisk användning av prostaglandinsyntetashämmare, inklusive <produktnamn>, inducera kardiopulmonell och renal toxicitet i fostret. Vid slutet av graviditeten kan förlängd blödningstid hos både modern och barnet uppkomma, och förlossningen kan försenas. [Produktnamn] är därför kontraindicerat under graviditetens sista trimester (se avsnitt 4.3).

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar/använder> [produktnamn]

Använd inte <produkt>

Om du är gravid och befinner dig i de tre sista månaderna av graviditeten.

Graviditet, amning och fertilitet

[...]

Orala former (t.ex. tabletter) av <produktnamn> kan ha negativa effekter på ditt ofödda barn. Det är inte känt om samma risk gäller för [produktnamn] när det används på huden.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte <produktnamn> om du är gravid och befinner dig i de tre sista månaderna av graviditeten. Du ska inte använda [produktnamn] under de första sex månaderna av graviditeten om det inte är absolut nödvändigt och sker på din läkares inrådan. Om du behöver behandling under denna period ska den lägsta dosen användas under så kort tid som möjligt.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	April 2024 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	9 juni 2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	8 augusti 2024