

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) naproxenu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům z literatury a spontánním hlášením, včetně kvalitně dokumentovaných případů s blízkou časovou souvislostí, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi naproxenem a polékovou reakcí s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) přinejmenším za opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující naproxen pro systémové použití mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Kromě toho, vzhledem k dostupným údajům z mnoha spontánních hlášení a vědecké literatury o riziku fixního lékového exantému (FDE), včetně případů s pozitivní rechallenge a případů s potvrzenými perorálními provokačními testy, a vzhledem k tomu, že několik přípravků obsahujících naproxen již tento nežádoucí účinek zmiňuje v informacích o přípravku, je výbor PRAC toho názoru, že kauzální souvislost mezi naproxenem a fixním lékovým exantémem je náležitě podložena, a dospěl k závěru, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující naproxen k systémovému použití mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

V neposlední řadě jako preventivní opatření s ohledem na dostupné informace o léčivých přípravcích stejné terapeutické skupiny mají být vzhledem k věrohodnému mechanismu účinku upraveny informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující naproxen k lokálnímu použití tak, aby obsahovaly text týkající se rizik jeho použití během těhotenství, a to v souladu se zněním přijatým pro lokálně používaný ketoprofen, flurbiprofen a ibuprofen, ibuprofen-lysin (není-li indikován pro *ductus arteriosus*), ibuprofen/kofein.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se naproxenu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících naproxen zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky obsahující naproxen nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

1. Doporučení ohledně polékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) – pro přípravky k systémovému použití

U léčivých přípravků obsahujících léčivou látku naproxen pro systémové použití se doporučují následující změny v informacích o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Následující text má být doplněn na příslušné místo (místa), kde jsou závažné kožní reakce (např. Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza) uvedeny ve stávajícím odstavci týkajícím se závažných kožních reakcí v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku. Není-li podobné znění již použito, má být příslušný text začleněn. Pokud informace o přípravku již obsahují podobné nebo přísnější doporučení ohledně závažných kožních nežádoucích účinků, toto podobné nebo přísnější doporučení zůstává platné a má být ponecháno beze změn.

Souhrn údajů o přípravku

Pokud informace o přípravku obsahují přesné znění uvedené níže, lze jej doplnit například takto:

- Bod 4.4

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou přípravkem <název přípravku> hlášeny Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) **a poléková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)**, které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví symptomy naznačující tyto reakce, přípravek <název přípravku> musí být okamžitě vysazen. Pokud se u pacienta při užívání přípravku <název přípravku> vyskytl Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza **nebo poléková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky**, nesmí být léčba přípravkem <název přípravku> znovu zahájena a má být trvale ukončena.

- Bod 4.8

Třída orgánových systémů: poruchy kůže a podkožní tkáň

Pokud je poléková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) již zahrnuta v bodě 4.8 s jinou frekvencí, má být stávající frekvence zachována.

Frekvence: Není známo – **poléková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)**

Příbalová informace

Pokud nejsou názvy jednotlivých závažných kožních reakcí (např. Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza) uvedeny v odstavci týkajícím se závažných kožních reakcí v aktuálně schváleném znění informace o přípravku, není třeba tento odstavec měnit (tj. není ani nutné doplnit název „poléková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky“).

Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat

Upozornění a opatření

Závažné kožní reakce (zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu a **polékovou reakci s eozinofilii a systémovými příznaky**) byly hlášeny v souvislosti s přípravkem <název přípravku>. Přestaňte užívat přípravek <název přípravku> a okamžitě vyhledejte lékařskou

pomoc, pokud si všimnete některého z příznaků, které souvisejí s těmito závažnými kožními reakcemi a jsou popsány v bodě 4.

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

Přestaňte přípravek <název přípravku> užívat a okamžitě kontaktujte lékaře, pokud si všimnete kteréhokoli z následujících nežádoucích účinků:

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

Rozsáhlá kožní vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšení hladin jaterních enzymů, abnormality krve (eozinofilie), zvětšení lymfatických uzlin a poškození dalších tělesných orgánů (poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, rovněž označovaná jako DRESS). Viz také bod 2.

2. Doporučení ohledně fixního lékového exantému – pro přípravky k systémovému použití

U léčivých přípravků obsahujících léčivou látku naproxen pro systémové použití se doporučují následující změny v informacích o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 4.8**

Pokud je fixní lékový exantém již zahrnut v bodě 4.8 s jinou frekvencí, má být stávající frekvence zachována.

Třída orgánových systémů: poruchy kůže a podkožní tkáň

Frekvence: Není známo - **fixní lékový exantém**

Příbalová informace

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Přestaňte přípravek <název přípravku> užívat a okamžitě kontaktujte lékaře, pokud si všimnete kteréhokoli z následujících nežádoucích účinků:

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

Výrazná kožní alergická reakce známá jako fixní lékový exantém, který se při opakovaném užití léčivého přípravku obvykle znovu objeví na stejném místě (stejných místech) a může se projevat jako kulaté nebo oválné zarudlé skvrny a otoky kůže, puchýře (kopřivka) a svědění.

3. Doporučení pro použití v těhotenství – pro přípravky k lokálnímu použití

U léčivých přípravků obsahujících léčivou látku naproxen k lokálnímu použití se doporučují následující změny v informacích o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~):

Tento text je třeba na vnitrostátní úrovni přizpůsobit stávajícím zněním textu v informacích o přípravku. Pokud informace o přípravku již obsahují podobné nebo přísnější doporučení ohledně jeho použití

v těhotenství, toto podobné nebo přísnější doporučení zůstává platné a má být ponecháno beze změn.

V případě, že informace o přípravku obsahují tvrzení, která nenaznačují žádné teratogenní účinky nebo žádnou příslušnou systémovou expozici, má být tento text smazán.

Souhrn údajů o přípravku

• Bod 4.3

[...]

- třetí trimestr těhotenství

• Bod 4.6

[...] Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání přípravku <název přípravku> během těhotenství. I když je systémová expozice ve srovnání s perorálním podáním nižší, není známo, zda systémová expozice přípravku [název přípravku] dosažená po lokální aplikaci nemůže být pro embryo/plod škodlivá. Během prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být přípravek [název přípravku] používán, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je přípravek používán, musí být jeho dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Během třetího trimestru těhotenství může systémové použití inhibitorů prostaglandin syntetázy, včetně přípravku <název přípravku>, u plodu vyvolat kardiopulmonální a renální toxicitu. Na konci těhotenství může dojít k prodloužení doby krvácivosti u matky i u dítěte a v důsledku toho i k prodlouženému porodu. Proto je přípravek [název přípravku] během posledního trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat.

Nepoužívejte přípravek <název přípravku>

Pokud jste v posledních třech měsících těhotenství.

Těhotenství, kojení a plodnost

[...]

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se s lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Ústy užívané lékové formy <přípravku> [<název přípravku> <název léčivé látky>] (např. tablety) mohou u Vašeho nenarozeného dítěte způsobit nežádoucí účinky. Není známo, zda se stejné riziko týká i přípravku [název přípravku] při jeho použití na kůži.

Nepoužívejte přípravek <název přípravku>, pokud jste v posledních 3 měsících těhotenství. Během prvních 6 měsíců přípravek nepoužívejte, pokud to není nezbytně nutné a pokud Vám to nedoporučí lékař. Pokud léčbu potřebujete v tomto období, používejte co nejnižší dávku po co nejkratší dobu.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v dubnu 2024
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. června 2024
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	8. srpna 2024