

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for diclofenac (systemiske formuleringer) er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de foreliggende data om brugen af diclofenac (systemiske formuleringer) efter 20. graviditetsuge og risikoen for nedsat nyrefunktion, oligohydramnion og neonatal nyreinsufficiens fra faglitteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og en *positiv dechallenge*, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem brug af diclofenac (systemiske formuleringer) efter 20. graviditetsuge og risikoen for nedsat nyrefunktion, oligohydramnion og neonatal nyreinsufficiens i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder systemiske formuleringer af diclofenac, bør ændres i overensstemmelse hermed, hvis der ikke allerede foreligger tilsvarende eller mere udtrykkelig information om brug under graviditet.

På baggrund af de foreliggende data om Nicolaus syndrom fra faglitteraturen og spontane indberetninger, herunder i 5 tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng og *positiv dechallenge*, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem intramuskulær formulering af diclofenac og Nicolaus syndrom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformation for lægemidler, der indeholder intramuskulær formulering af diclofenac, bør tilføjes i overensstemmelse hermed, hvis sådan information om Nicolaus syndrom ikke allerede er inkluderet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for diclofenac (systemiske formuleringer) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder diclofenac (systemiske formuleringer), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende diclofenac (systemiske formuleringer) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Alle lægemidler indeholdende diclofenac med systemiske formuleringer

Produktresumé

- Pkt. 4.6

Advarslerne bør ændres som følger:

Fra og med 20. graviditetsuge kan brug af diclofenac forårsage oligohydramnion som følge af nedsat nyrefunktion hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er normalt reversibelt ved seponering. I første og andet trimester af graviditeten bør diclofenac ikke gives, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis diclofenac bruges af kvinder, der forsøger at blive gravide, eller bruges i første og andet trimester af graviditeten, bør dosis holdes så lav og behandlingsvarigheden så kort som muligt. **Antenatal overvågning for oligohydramnion bør overvejes efter eksponering for diclofenac i flere dage fra 20. gestationsuge og frem. Diclofenac bør seponeres, hvis der konstateres oligohydramnion.**

Alle prostaglandinsyntesehæmmere kan i tredje trimester af graviditeten eksponere fosteret for:

- kardiopulmonal toksicitet (herunder præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension)
- nedsat nyrefunktion **(se ovenfor)**

ved afslutningen af graviditeten, kan moderen og det nyfødte barn eksponeres for:

- mulig forlængelse af blødningstid, en antiaggregerende effekt, som kan forekomme selv ved meget lave doser
- hæmning af livmodersammentrækninger med forsinket eller forlænget fødsel til følge.

Diclofenac er derfor kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3).

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage {X}

Graviditet, amning og frugtbarhed

- Tag ikke {X}, hvis du er i de sidste 3 måneder af graviditeten, da det kan skade dit ufødte barn eller give problemer ved fødslen. **Det kan forårsage nyre- og hjerte problemer hos dit ufødte barn. Det kan påvirke din og dit barns tendens til at bløde og forsinke eller forlænge fødslen.** Du bør ikke tage {X} i de første 6 måneder af graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt, **og lægen har anbefalet det.** Hvis du har brug for behandling i denne periode, eller mens du forsøger at blive gravid, bør du tage laveste dosis i kortest mulig tid. **Fra 20. graviditetsuge kan {X} forårsage nyreproblemer hos dit ufødte barn, hvis det tages i mere end et par dage. Dette kan føre til for lidt fostervand (oligohydramnion). Hvis du har brug for behandling i mere end et par dage, kan lægen anbefale supplerende overvågning.**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Lægemidler indeholdende diclofenac til intramuskulær injektion

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Advarslerne bør ændres som følger:

Generelt

Anvisningerne på intramuskulær injektion bør følges nøje for at undgå utilsigtede hændelser på injektionsstedet, som kan medføre muskelsvaghed, muskellammelse, hypoæstesi, **embolia cutis medicamentosa (Nicolaus syndrom)** og nekrose på injektionsstedet.

Følgende advarsel bør tilføjes/Advarslerne bør ændres som følger:

Reaktioner på injektionsstedet

Der er rapporteret om reaktioner på injektionsstedet efter intramuskulær administration af diclofenac, herunder nekrose på injektionsstedet og embolia cutis medicamentosa, også kendt som Nicolaus syndrom (navnlig efter utilsigtet subkutan administration). Ved intramuskulær administration af diclofenac bør fremgangsmåden for nåleudvælgelse og injektion følges nøje (se pkt. [4.2 og/eller 6.6, alt efter hvad der er relevant]).

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet" med hyppigheden "ikke kendt":

Embolia cutis medicamentosa (Nicolaus syndrom)

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker:

Reaktioner på indstiksstedet, herunder smerte, rødme, hævelse, en hård klump, sår og blå mærker. Dette kan udvikle sig til sortfarvning og vævsdød af hud og underliggende væv omkring indstiksstedet, der heler med ardannelse (også kendt som Nicolaus syndrom).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juni 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	7. august 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgningen om ændringen):	6. oktober 2022