

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Diclofenac (systemische Formulierungen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage der Überprüfung der Literatur und der Daten aus Fallberichten und Sicherheitsdatenbanken ist der PRAC der Auffassung, dass eine positive Korrelation zwischen „Anastomososenleck“ und Diclofenac (systemische Formulierungen) nicht auszuschließen ist und empfiehlt daher die Aufnahme eines Warnhinweises in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu ändern.

Auf Grundlage der Überprüfung der Literatur und der Daten aus Fallberichten und Sicherheitsdatenbanken ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen „Kounis-Syndrom“ und Diclofenac (systemische Formulierungen) nicht auszuschließen ist und empfiehlt daher, dies als Warnhinweis in Abschnitt 4.4 sowie als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu ändern.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Diclofenac (systemische Formulierungen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Diclofenac (systemische Formulierungen) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Diclofenac (systemische Formulierungen) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die CMDh Stellungnahme berücksichtigen.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Anastomosenleck:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt:

[...]

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomosenleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen.

[...]

Packungsbeilage

Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittelbezeichnung> beachten?

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich vor Kurzem einem operativen Eingriff des Magens oder des Darms unterzogen haben oder vorhaben, sich einem operativen Eingriff des Magens oder des Darms zu unterziehen, bevor Sie [Arzneimittelbezeichnung] erhalten/einnehmen/anwenden, da [Arzneimittelbezeichnung] in manchen Fällen die Wundheilung Ihres Darms nach einem operativen Eingriff verschlechtern kann.

Kounis-Syndrom:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Allgemeines:

[...]

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, in seltenen Fällen auch bei Anwendung von Diclofenac ohne frühere Exposition gegenüber dem Arzneimittel auftreten. **Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstelligwerden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.**

[...]

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Kounis-Syndrom**

Packungsbeilage

Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittelbezeichnung> beachten?

Manche Personen dürfen [Arzneimittelbezeichnung] NICHT anwenden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn

- Sie glauben, dass Sie möglicherweise gegen Diclofenac-Natrium, Aspirin, Ibuprofen oder andere nichtsteroidale Antirheumatika oder gegen irgendwelche anderen Bestandteile von [Arzneimittelbezeichnung] allergisch sind. (Diese sind am Ende der Packungsbeilage aufgeführt.) Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sind unter anderem Anschwellen von Gesicht und Mund (Angioödem), Atemprobleme, **Schmerzen im Brustkorb**, laufende Nase, Hautausschlag oder jede andere allergische Reaktion.

Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt:

- **Schmerzen im Brustkorb, die ein Anzeichen für eine möglicherweise schwerwiegende allergische Reaktion namens Kounis-Syndrom sein können**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13. Juli 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. September 2019