

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 Darreichungsformen) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Anwendung von Diclofenac (systemische Darreichungsformen) nach der 20. Schwangerschaftswoche und dem Risiko von Nierenfunktionsstörungen, Oligohydramnion und Niereninsuffizienz bei Neugeborenen aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich Fällen mit engem zeitlichem Zusammenhang, einer positiven De-Challenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie) und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Diclofenac (systemische Darreichungsformen) nach der 20. Schwangerschaftswoche und dem Risiko für Nierenfunktionsstörungen, Oligohydramnion und Niereninsuffizienz bei Neugeborenen zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Diclofenac-haltigen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung entsprechend geändert werden sollten, wenn nicht bereits ähnliche oder strengere Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft enthalten sind.

Angesichts der aus der Literatur und Spontanmeldungen verfügbaren Daten zum Nicolau-Syndrom, darunter 5 Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang, einer positiven De-Challenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Diclofenac-haltigen Arzneimitteln zur intramuskulären Anwendung und dem Nicolau-Syndrom zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Diclofenac-haltigen Arzneimitteln zur intramuskulären Anwendung entsprechend ergänzt werden sollten, wenn nicht bereits ähnliche Informationen bezüglich des Nicolau-Syndroms enthalten sind.

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 Darreichungsformen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Diclofenac (systemische Darreichungsformen) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, 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 Darreichungsformen) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

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~~)

Alle Diclofenac-haltigen Arzneimittel zur systemischen Anwendung

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac Oligohydramnion verursachen, das durch eine fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöst wird. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons sollte Diclofenac nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Diclofenac bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. **Nach einer mehrtägigen Exposition gegenüber Diclofenac sollte ab der 20. Schwangerschaftswoche eine pränatale Überwachung in Betracht gezogen werden. Diclofenac sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion festgestellt wird.**

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (**siehe oben**);

die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Diclofenac im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- <Nehmen> <Wenden> Sie <X> nicht <ein> <an>, wenn Sie sich in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft befinden, da dies Ihr ungeborenes Kind schädigen oder Probleme bei der Geburt verursachen könnte. **Es kann Nieren- und Herzproblemen bei Ihrem ungeborenen Kind verursachen. Es kann Ihre Blutungsneigung und die Ihres Kindes beeinflussen und dazu führen, dass die Wehen später einsetzen oder der Geburtsvorgang länger andauert als erwartet.** Sie sollten <X> während der ersten 6 Monaten der Schwangerschaft nicht <einnehmen> <anwenden>, sofern es nicht absolut notwendig ist **und von Ihrem Arzt empfohlen wird.** Wenn Sie während dieses Zeitraums oder während Sie versuchen, schwanger

zu werden, behandelt werden müssen, sollte die niedrigste Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verwendet werden. **Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann <X> bei <Einnahme> <Anwendung> von mehr als ein paar Tagen bei Ihrem ungeborenen Kind Nierenprobleme verursachen, was zu niedrigen, Ihr Kind umgebenden Fruchtwassermengen führen kann (Oligohydramnion). Wenn Sie länger als ein paar Tage behandelt werden müssen, kann Ihr Arzt eine zusätzliche Überwachung empfehlen.**

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

Diclofenac-haltige Arzneimittel zur intramuskulären Anwendung

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Allgemeine Hinweise

Die Anweisungen für die intramuskuläre Anwendung sollten strikt befolgt werden, um unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die zu Muskelschwäche, Muskellähmung, Hypoästhesie, **Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-Syndrom)** und Nekrose an der Injektionsstelle führen können, zu vermeiden.

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt bzw. wie folgt überarbeitet werden:

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach intramuskulärer Gabe von Diclofenac berichtet, darunter Nekrose an der Injektionsstelle und Embolia cutis medicamentosa, was auch als Nicolau-Syndrom bezeichnet wird (insbesondere nach versehentlicher subkutaner Anwendung). Bei der intramuskulären Anwendung von Diclofenac ist eine geeignete Nadel zu wählen und eine geeignete Injektionstechnik zu befolgen (siehe Abschnitt [4.2 und/oder 6.6, je nach Kontext]).

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-Syndrom)

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Informieren Sie unverzüglich den Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

Reaktionen an der Injektionsstelle, darunter Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung, Schwellung, einen harten Knoten, wunde Stellen und Bluterguss. Dies kann weiter dazu führen, dass es zu Schwarzfärbung und Absterben der Haut, die die Injektionsstelle umgibt, und des darunter liegenden Gewebes kommt, wobei diese mit Vernarbung verheilen. Dies wird auch als Nicolau-Syndrom bezeichnet.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	7. August 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. Oktober 2022