

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη δικλοφενάκη (συστημικά σκευάσματα), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές σχετικά με τη χρήση της δικλοφενάκης (συστημικά σκευάσματα) μετά την 20ή εβδομάδα της κύησης, τον κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας, ολιγοϋδράμνιου και νεογνικής νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς και, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη στενή χρονική σχέση, τη θετική έκβαση της διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου και τον τεκμαιρόμενο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι υπάρχει εύλογη πιθανότητα να υφίσταται αιτιώδης σχέση μεταξύ της χρήσης της δικλοφενάκης (συστημικά σκευάσματα) μετά την εβδομάδα 20 της κύησης και του κινδύνου νεφρικής δυσλειτουργίας, ολιγοϋδράμνιου και νεογνικής νεφρικής δυσλειτουργίας. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα συστημικά σκευάσματα δικλοφενάκης πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα, σε περίπτωση που δεν περιλαμβάνονται ήδη παρόμοιες ή αυστηρότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση κατά την εγκυμοσύνη.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές σχετικά με το σύνδρομο Nicolau, συμπεριλαμβανομένων 5 περιστατικών με στενή χρονική συσχέτιση, θετική έκβαση της διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου, καθώς και τον τεκμαιρόμενο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι υπάρχει εύλογη πιθανότητα να υφίσταται αιτιώδης σχέση μεταξύ του ενδομυϊκού σκευάσματος δικλοφενάκης και του συνδρόμου Nicolau. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα ενδομυϊκά σκευάσματα δικλοφενάκης πρέπει να προστεθούν αναλόγως, σε περίπτωση που δεν περιλαμβάνονται ήδη παρόμοιες πληροφορίες σχετικά με το σύνδρομο Nicolau. Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δικλοφενάκη (συστημικά σκευάσματα), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δικλοφενάκη (συστημικά σκευάσματα) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτει(-ουν) στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφενάκη (συστημικά σκευάσματα) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με ~~διακριτή διαγραφή~~)

Όλα τα προϊόντα με συστημικά σκευάσματα δικλοφενάκης

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Παράγραφος 4.6

Η προειδοποίηση πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Από την 20ή εβδομάδα της κύησης και έπειτα, η χρήση δικλοφενάκης μπορεί να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας του εμβρύου. Αυτό μπορεί να συμβεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο με τη διακοπή της χορήγησης. Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δικλοφενάκη δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν η δικλοφενάκη χρησιμοποιείται από γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δόση πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν πιο χαμηλή και η διάρκεια της θεραπείας να είναι όσο το δυνατόν πιο σύντομη. **Μετά την έκθεση στη δικλοφενάκη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προγεννητικής παρακολούθησης για ολιγοϋδράμνιο επί αρκετές ημέρες μετά την 20ή εβδομάδα της κύησης. Η δικλοφενάκη πρέπει να διακόπτεται εάν διαπιστωθεί ολιγοϋδράμνιο.**

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών ενδέχεται να εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρο κλείσιμο του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)·
- νεφρική δυσλειτουργία **(βλ. παραπάνω)**·

τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της κύησης, σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μια αντισυσσωματική επίδραση που μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις·
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας με αποτέλεσμα καθυστέρηση του τοκετού ή επιμήκυνση της κύησης.

Συνεπώς, η δικλοφενάκη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- Μην πάρετε το <ονομασία προϊόντος> εάν βρίσκεστε στους τελευταίους 3 μήνες της κύησης, διότι μπορεί να βλάψει το έμβρυο ή να προκαλέσει προβλήματα κατά τον τοκετό. **Μπορεί να προκαλέσει νεφρικά και καρδιακά προβλήματα στο έμβρυο. Μπορεί να επηρεάσει την τάση σας για αιμορραγία, όπως και του βρέφους σας, και να προκαλέσει καθυστέρηση του τοκετού ή μεγαλύτερη διάρκεια κύησης από την αναμενόμενη.** Δεν πρέπει να παίρνετε το <x> κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της κύησης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο **και σας έχει συμβουλευτεί ο γιατρός σας.** Εάν χρειάζεστε θεραπεία κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ή ενόσω προσπαθείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε τη

χαμηλότερη δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Από την 20ή εβδομάδα κύησης, το <ονομασία προϊόντος> μπορεί να προκαλέσει νεφρικά προβλήματα στο έμβρυο, εάν ληφθεί για περισσότερες από λίγες ημέρες, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλά επίπεδα αμνιακού υγρού που περιβάλλει το βρέφος (ολιγοϋδράμνιο). Εάν χρειάζεστε θεραπεία για περισσότερες ημέρες, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει πρόσθετη παρακολούθηση.

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Προϊόντα δικλοφενάκης για ενδομυϊκή ένεση

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Η προειδοποίηση πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Γενικά

Οι οδηγίες για την ενδομυϊκή ένεση πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά προκειμένου να αποφεύγονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο σημείο της ένεσης, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μυϊκή αδυναμία, μυϊκή παράλυση, υπαισθησία, **embolia cutis medicamentosa (σύνδρομο Nicolau)** και νέκρωση στο σημείο της ένεσης.

Πρέπει να προστεθεί ή να τροποποιηθεί η ακόλουθη προειδοποίηση:

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση δικλοφενάκης έχουν αναφερθεί αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης στο σημείο της ένεσης και της embolia cutis medicamentosa, γνωστής επίσης ως σύνδρομο Nicolau (ιδίως μετά από ακούσια υποδόρια χορήγηση). Η ενδομυϊκή ένεση της δικλοφενάκης πρέπει να γίνεται με κατάλληλη βελόνα και τεχνική (βλ. παράγραφο [4.2 ή/και 6.6 κατά περίπτωση]).

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με ένδειξη συχνότητας «Μη γνωστή»:

Embolia cutis medicamentosa (σύνδρομο Nicolau)

Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό εάν παρατηρήσετε τα εξής:

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, μεταξύ των οποίων πόνος στο σημείο της ένεσης, ερυθρότητα, οίδημα, σκληρό εξόγκωμα, πληγή και εκχύμωση (μελάνιασμα). Αυτή η

αντίδραση, γνωστή επίσης ως σύνδρομο Nicolau, μπορεί να εξελιχθεί σε μελάνωση και θάνατο του δέρματος και των υποκείμενων ιστών που περιβάλλουν το σημείο της ένεσης, το οποίο επουλώνεται αφήνοντας μια ατροφική ουλή.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούνιο του 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	7 Αυγούστου 2022
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	6 Οκτωβρίου 2022