

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a diklofenákra (szisztémás készítmények) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a diklofenák (szisztémás készítmények) 20. terhességi hét utáni alkalmazására vonatkozó adatokra, valamint az irodalomból és a spontán beszámolókból ismert veseműködési zavar, oligohydramnion és az újszülöttkori vesekárosodás kockázatára, ideértve néhány olyan esetet, amelynél szoros időbeli kapcsolatot, illetve pozitív de-challenge-t írtak le, valamint a valószínű hatásmechanizmusra való tekintettel, a PRAC úgy véli, hogy az ok-okozati összefüggés a diklofenák (szisztémás készítmények) terhesség 20. hetét követő alkalmazása és a veseműködési zavar, az oligohydramnion és az újszülöttkori vesekárosodás kockázata között legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diklofenákot tartalmazó szisztémás alkalmazásra szánt készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell, ha még nem tartalmaznak hasonló vagy szigorúbb információt a terhesség alatti alkalmazás kapcsán.

Tekintettel a Nicolau-szindrómára vonatkozó, szakirodalomból rendelkezésre álló adatokra és a spontán jelentésekre, amelyeknél 5 esetben szoros időbeli összefüggést, valamint pozitív de-challenge-t írtak le és a valószínű hatásmechanizmus alapján, a PRAC legalábbis ésszerű lehetőségnek tartja az ok-okozati összefüggést a diklofenák intramuszkuláris készítménye és a Nicolau-szindróma között. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diklofenákot tartalmazó intramuszkuláris alkalmazásra szánt készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell, ha még nem tartalmaznak a Nicolau-szindrómára vonatkozó hasonló információt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A diklofenák (szisztémás készítmények) alkalmazására vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a diklofenákot tartalmazó gyógyszer(ek) (szisztémás készítmények) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, diklofenákot (szisztémás készítmények) tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok valamint a kérelmezők illetve a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Valamennyi diklofenák-tartalmú, szisztémás alkalmazásra szánt készítmény

Alkalmazási előírás

- 4.6 pont

A figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani:

A terhesség 20. hetétől kezdődően a diklofenák alkalmazása a magzati veseműködési zavarból eredő oligohydramniont okozhat. Ez röviddel a kezelés megkezdése után jelentkezhet, és a kezelés abbahagyása után általában reverzibilis. A terhesség első és második trimeszterében a diklofenák nem alkalmazható, kivéve, ha egyértelműen szükséges. Ha a diklofenákot terhességet tervező nő alkalmazza, vagy a terhesség első és második trimeszterében van rá szükség, a lehető legkisebb dózist kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig. **Megfontolandó az oligohydramnion antenatalis monitorozása, ha a diklofenák-kezelés a 20. terhességi héttől több napon át történt. A diklofenák alkalmazását abba kell hagyni oligohydramnion észlelése esetén.**

A terhesség harmadik trimeszterében alkalmazott bármely prosztaglandinszintézis-gátló az alábbi hatásokat fejtheti ki a magzatra:

- cardiopulmonalis toxicitás (a ductus arteriosus korai záródásával és pulmonalis hypertensióval);
- vesekárosodás **(lásd fent)**;

A terhesség végén az anyára és az újszülöttre a következő hatásokat fejtheti ki:

- a vérzési idő esetleges meghosszabbodása, mely a thrombocytáaggregáció gátlására vezethető vissza, és ami már nagyon kis dózisok esetén is előfordulhat;
- gátolhatja a méh összehúzódását, ezáltal késleltetheti vagy elnyújthatja a vajúrást.

Következésképpen a diklofenák ellenjavallt a terhesség harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Betegájékoztató

2. Tudnivalók az X <szedése/alkalmazása> előtt

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ne szedje a(z) <x>-(e)t, ha terhessége utolsó 3 hónapjában van, mert károsíthatja születendő gyermekét, vagy problémákat okozhat a szülés során. **Vese- és szívproblémákat okozhat a magzatnál. Ez befolyásolhatja az Ön és születendő gyermeke vérzési hajlamát, és a tervezettnél későbbi szülést vagy hosszabb ideig tartó vajúrást okozhat.** Ne szedje a(z) <x>-(e)t a terhesség első 6 hónapjában, kivéve, ha feltétlenül szükséges **és orvosa ezt tanácsolta.** Ha kezelésre van szüksége ebben az időszakban, vagy amikor teherbe akar esni, a lehető legkisebb adagot kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig. **A terhesség 20. hetétől a(z) <X> veseproblémákat okozhat a magzatnál, ha néhány nappal tovább szedi, amely a magzatot körülvevő magzatvíz alacsony szintjéhez vezethet (oligohydramnion). Ha néhány nappal hosszabb ideig tartó kezelésre van szüksége, orvosa további ellenőrzést javasolhat.**

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Diklofenák-tartalmú készítmények intramuszkuláris injekcióhoz

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani:

Általános információk

Az intramuszkuláris injekcióra vonatkozó utasításokat szigorúan be kell tartani, hogy elkerüljék az injekció beadásának helyén jelentkező nem kívánatos eseményeket, amelyek izomgyengeséget, izombénulást, hypoaesthesiát, **embolia cutis medicamentosa-t (Nicolau-szindróma)** és az injekció beadásának helyén kialakuló nekrozist okozhatnak.

A figyelmeztetést a következőképpen kell beilleszteni vagy módosítani:

Reakciók az injekció beadásának helyén

Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciókat jelentettek a diklofenák intramuszkuláris beadása után, beleértve az injekció beadásának helyén kialakuló nekrozist és az embolia cutis medicamentosa-t, más néven Nicolau-szindrómát (különösen a véletlen történet szubkután beadás után). A diklofenák intramuszkuláris beadása során megfelelően kell tűt választani és a megfelelő injekciós technikát kell követni (lásd [4.2 és/vagy 6.6 pont, értelemszerűen]).

- 4.8. pont

Az alábbi mellékhatást kell beilleszteni az „Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók” szervrendszeri kategóriába „Nem ismert” gyakorisággal:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-szindróma)

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbiakat észleli:

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók, fájdalom, bőrpír, duzzanat, kemény csomó, seb és zúzódás. Az injekció beadásának helyén vagy környékén a bőr és a bőr alatti szövetek megfeketedhetnek és elhalhatnak, ami ezután hegesedéssel gyógyul, a szövődményt Nicolau-szindrómának is nevezik.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. júniusi CMDh-ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022. augusztus 7.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2022. október 6.