

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para diclofenaco (formulaciones sistémicas), las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre el uso de diclofenaco (formulaciones sistémicas) tras la semana 20 de embarazo y el riesgo de disfunción renal, oligohidramnios e insuficiencia renal neonatal extraídos de la literatura médica y las notificaciones espontáneas, incluidos algunos casos con una relación temporal cercana, una retirada positiva y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre el uso de diclofenaco (formulaciones sistémicas) después de la semana 20 de embarazo y el riesgo de disfunción renal, oligohidramnios e insuficiencia renal neonatal es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen formulaciones sistémicas de diclofenaco debe modificarse como corresponde en caso de no contener información similar o más estricta relativa al uso durante el embarazo.

A la vista de los datos disponibles sobre el síndrome de Nicolau extraídos de la literatura médica y las notificaciones espontáneas, incluidos 5 casos con una relación temporal cercana, una retirada positiva y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre el uso de la formulación intramuscular de diclofenaco y el síndrome de Nicolau es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen una formulación intramuscular de diclofenaco debe añadirse como corresponde en caso de no contener información similar relativa al síndrome de Nicolau.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para diclofenaco (formulaciones sistémicas), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) diclofenaco (formulaciones sistémicas) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s) autorizado(s)
por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Todos los medicamentos con diclofenaco con formulaciones sistémicas

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.6

Se debe modificar una advertencia de la siguiente manera:

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de diclofenaco puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. No se debe administrar diclofenaco durante el primer y el segundo trimestre del embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si se usa diclofenaco en mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o el segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y el tratamiento lo más corto posible. **Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios tras la exposición al diclofenaco durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con diclofenaco deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios.**

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (**véase más arriba**);

a la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, el diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar/usar> X

Embarazo, lactancia y fertilidad

- No tome <x> si se encuentra en los últimos 3 meses de embarazo, ya que podría perjudicar al feto o provocar problemas durante el parto. **Puede provocar problemas renales y cardíacos a su feto. Puede afectar a su tendencia y la de su bebé a sangrar y retrasar o alargar el parto más de lo esperado.** No debe tomar <x> durante los 6 primeros meses de embarazo a no ser que sea claramente necesario **y como le indique su médico**. Si necesita tratamiento durante este período o mientras trata de quedarse embarazada, deberá tomar la dosis mínima durante el menor tiempo posible. **A partir de la semana 20 de embarazo, <X> puede provocar problemas renales a su feto si se toma durante más de unos días, lo que puede provocar unos niveles bajos del líquido amniótico que rodea al bebé (oligohidramnios). Si necesita tratamiento durante un período superior a unos días, su**

médico podría recomendar controles adicionales.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Medicamentos con diclofenaco para inyección intramuscular

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe modificar una advertencia de la siguiente manera:

General

Deben seguirse estrictamente las instrucciones para administrar la inyección intramuscular con el fin de evitar acontecimientos adversos en el punto de la inyección, que pueden provocar debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia, **embolia cutánea medicamentosa (síndrome de Nicolau)** y necrosis en el punto de la inyección.

Se debe añadir o modificar una advertencia de la siguiente manera:

Reacciones en el punto de la inyección

Se han comunicado reacciones en el punto de la inyección tras la administración intramuscular de diclofenaco, incluida necrosis en el punto de la inyección y embolia cutánea medicamentosa, también conocida como síndrome de Nicolau (particularmente tras la administración subcutánea accidental). Debe seleccionarse la aguja adecuada y seguirse la técnica de inyección correcta durante la administración intramuscular de diclofenaco (ver la sección [4.2 y/o 6.6 según corresponda]).

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa debe incluirse en la sección de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración del sistema de clasificación de órganos con una frecuencia «no conocida»:

Embolia cutánea medicamentosa (síndrome de Nicolau)

Prospecto

4. Posibles efectos adversos

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Informe inmediatamente a su médico si nota:

Reacciones en el punto de la inyección, incluido dolor, enrojecimiento, hinchazón, aparición de un bulto duro, úlceras o cardenales en el punto de la inyección. Estos síntomas pueden evolucionar a ennegrecimiento y necrosis de la piel y los tejidos subyacentes circundantes al punto de la inyección, que dejan una cicatriz al curarse. Esta complicación también se conoce como síndrome de Nicolau.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de junio de 2022
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	7 de agosto de 2022
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	6 de octubre de 2022