

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt diklofenaakkia (systeemisesti käytettäviä valmisteita) koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Ottaen huomioon spontaaneista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saadut tiedot diklofenaakin (systeemisesti käytettävät valmisteet) käytöstä raskausviikon 20 jälkeen sekä munuaisten vajaatoiminnan, oligohydramnionin ja vastasyntyneen munuaisten vajaatoiminnan riskistä, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen suhde lääkkeen käytön kanssa, oireiden häviämisen altistuksen päätyttyä, sekä todennäköisen vaikutusmekanismin PRAC katsoo, että syy-seuraussuhde diklofenaakin (systeemisesti käytettävät valmisteet) 20. raskausviikon jälkeisen käytön sekä munuaisten vajaatoiminnan, oligohydramnionin ja vastasyntyneen munuaisten vajaatoiminnan riskin välillä on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että diklofenaakkia sisältävien valmisteiden (systeemisesti käytettävät valmisteet) valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti, jos ne eivät vielä sisällä samanlaisia tai tarkempia tietoja lääkkeen käytöstä raskauden aikana.

Ottaen huomioon spontaaneista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saadut tiedot Nicolaun oireyhtymästä, mukaan lukien viisi tapausta, joihin liittyy läheinen ajallinen suhde diklofenaakin käytön kanssa ja oireiden häviäminen altistuksen päätyttyä ("positive dechallenge"), sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella PRAC katsoo, että lihakseen annetun diklofenaakin ja Nicolaun oireyhtymän välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että lihakseen annettavien diklofenaakkivalmisteiden valmistetietoihin on lisättävä edellä oleva tieto, jos ne eivät vielä sisällä vastaavia tietoja Nicolaun oireyhtymästä.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Diklofenaakkia (systeemisesti käytettäviä valmisteita) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että diklofenaakkia (systeemisesti käytettävät valmisteet) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasuhde on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin diklofenaakkia (systeemisesti käytettävät valmisteet) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee osallistuvia jäsenmaita ja hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Kaikki systeemisesti käytettävät diklofenaakkivalmisteet

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.6

Varoitusta muutetaan seuraavasti:

20. raskausviikosta alkaen diklofenaakin käyttö voi aiheuttaa oligohydramnionia sikiön munuaisten toimintahäiriön seurauksena. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja tilanne yleensä korjaantuu, kun hoito lopetetaan. Diklofenaakkia ei saa antaa raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää diklofenaakkia yrittäessään tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. **Oligohydramnionin varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun diklofenaakille on altistuttu useita päiviä raskausviikolla 20 tai sen jälkeen. Diklofenaakin käyttö on lopetettava, jos oligohydramnion todetaan.**

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön seuraaville:

- kardiopulmonaarinen toksisuus (valtimotiehyen ennenaikainen sulkeutuminen ja pulmonaalihypertensio)
- munuaisten toimintahäiriö **(ks. edellä olevat tiedot)**

äidin raskauden loppuvaiheessa ja vastasyntyneen seuraaville:

- verenvuodon keston mahdollinen pidentyminen, hyytymistä estävä vaikutus, jota voi esiintyä myös hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estyminen, joka aiheuttaa synnytyksen viivästymistä tai pitkittymistä.

Näin ollen diklofenaakki on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- Älä käytä <x>-valmistetta viimeisellä raskauskolmanneksella, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta tai aiheuttaa ongelmia synnytyksessä. **Valmiste voi aiheuttaa munuais- ja sydänongelmia syntymättömälle lapselle. Se voi vaikuttaa sinun ja vauvasi verenvuototaipumukseen ja viivästyttää tai pitkittää synnytystä.** Älä ota <x>-valmistetta raskauden kuuden ensimmäisen kuukauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä **ja ellei lääkäri kehota ottamaan sitä.** Jos tarvitset hoitoa tänä aikana tai kun yrität tulla raskaaksi, on käytettävä pienintä annosta mahdollisimman lyhyen ajan. **Jos <X>-valmistetta käytetään usean päivän ajan 20. raskausviikolla tai sen jälkeen, se voi aiheuttaa syntymättömälle lapselle munuaisongelmia, joka voi johtaa vauvaa ympäröivän**

lapsiveden määrän vähenemiseen (oligohydramnion). Jos tarvitset hoitoa pidempään kuin muutaman päivän ajan, lääkäri voi suositella lisäseurantaa.

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Diklofenaakkivalmisteet lihakseen annettavaa injektiota varten

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoitusta muutetaan seuraavasti:

Yleistä

Lihakseen pistettävän injektion antamista koskevia ohjeita on noudatettava tarkasti, jotta vältetään injektiokohdassa ilmenevät haittatapahtumat, sillä ne voivat aiheuttaa lihasheikkoutta, lihashalvausta, hypestesiaa, **Nicolaun oireyhtymää (embolia cutis medicamentosa)** ja injektiokohdan nekroosia.

Varoitus on lisättävä tai sitä on muutettava seuraavasti:

Injektiokohdan reaktiot

Diklofenaakin lihaksensisäisen annon jälkeen on raportoitu injektiokohdan reaktioita, kuten injektiokohdan nekroosia ja - Nicolaun oireyhtymää, joka tunnetaan myös termillä embolia cutis medicamentosa (tapauksia on ilmennyt etenkin tahattoman ihonalaisen annostelun jälkeen). Diklofenaakin lihaksensisäisessä annostelussa on käytettävä sopivaa neulaa ja noudatettava asianmukaista injektiotekniikkaa (ks. kohta [4.2 ja/tai 6.6 soveltuvin osin]).

- Kohta 4.8

Elinjärjestelmäluokkaan ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat” on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on ”tuntematon”:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolaun oireyhtymä)

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia.

Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

pistoskohdan reaktiot, kuten pistoskohdan kipu, punoitus, turvotus, kova patti, haavat ja mustelmat. Tämä voi edetä injektiokohtaa ympäröivän ihon ja ihonalaisen kudoksen tummenemiseen ja niiden kuolioon. Vaurio paranee arpeutumalla ja se tunnetaan myös Nicolaun oireyhtymänä.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kesäkuun 2022 kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	7. elokuuta 2022
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6. lokakuuta 2022