

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSURs concernant le diclofénac (formulations systémiques), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur l'utilisation du diclofénac (formulations systémiques) après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse et sur le risque de dysfonction rénale, d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale issues de la littérature et des déclarations spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un déchallenge positif et compte tenu d'un mode d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable d'établir un lien de causalité entre l'utilisation de diclofénac (formulations systémiques) après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse et le risque de dysfonction rénale, d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale. Le PRAC a conclu que les informations produit contenant des formulations systémiques de diclofénac doivent être modifiées en conséquence, si des informations analogues ou plus strictes concernant l'utilisation en cours de grossesse ne sont pas déjà incluses.

Compte tenu des données disponibles sur le syndrome de Nicolau issues de la littérature et des déclarations spontanées dont 5 cas avec une relation temporelle étroite, un déchallenge positif et compte tenu d'un mode d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable d'établir un lien de causalité entre la formulation intramusculaire de diclofénac et le syndrome de Nicolau. Le PRAC a conclu que les informations produit contenant une formulation intramusculaire de diclofénac doivent être ajoutées en conséquence, si des informations analogues concernant le syndrome de Nicolau ne sont pas déjà incluses.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au diclofénac (formulations systémiques), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du diclofénac (formulations systémiques) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

## Tous les produits à base de diclofénac avec formulation systémique

### Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

La mise en garde suivante doit être modifiée :

**À partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, l'utilisation de diclofénac peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci.** Pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, le diclofénac ne doit pas être utilisé, sauf en cas d'absolue nécessité. Si le diclofénac est utilisé lorsqu'une femme planifie une grossesse ou au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, il faut maintenir la dose à un niveau le plus faible possible, et le traitement doit être le plus court possible. **Une surveillance prénatale de l'oligoamnios doit être envisagée après une exposition au diclofénac pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Le traitement avec diclofénac doit être interrompu en cas d'oligoamnios.**

Pendant le dernier trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale **(voir ci-dessus)** ;

la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à :

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

Par conséquent, le diclofénac est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

### Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre / d'utiliser> X

Grossesse, allaitement et fertilité

- Ne prenez pas <x> si vous êtes dans les 3 derniers mois de grossesse car cela pourrait nuire à votre bébé ou causer des problèmes à l'accouchement. **Il peut causer des problèmes rénaux et cardiaques chez votre bébé. Cela peut avoir des répercussions sur vous et votre bébé en favorisant les saignements et entraîner un accouchement plus tardif ou plus long que prévu.** Vous ne devez pas prendre <x> pendant les 6 premiers mois de la grossesse à moins que cela ne soit absolument nécessaire **et conseillé par votre médecin.** Si un traitement est nécessaire au cours de cette période ou lorsque vous planifiez une grossesse, il est recommandé de prendre la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible. **À partir de 20 semaines d'aménorrhée, <X> peut provoquer des problèmes rénaux chez**

**votre bébé, s'il est pris pendant plusieurs jours, ce qui peut entraîner un faible niveau du liquide amniotique dans lequel il se trouve (oligoamnios). Si un traitement de plus de quelques jours est nécessaire, votre médecin peut recommander une surveillance supplémentaire.**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

## **Produits à base de diclofénac pour injection intramusculaire**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 4.4

La mise en garde suivante doit être modifiée :

#### Généralités

Les instructions pour l'injection intramusculaire doivent être strictement suivies afin d'éviter les effets indésirables au site d'injection, qui peuvent entraîner une faiblesse musculaire, une paralysie musculaire, une hypoesthésie, **une embolie cutanée médicamenteuse (syndrome de Nicolau)** et une nécrose au site d'injection.

La mise en garde suivante doit être ajoutée ou modifiée :

#### Réactions au site d'injection

**Des réactions au site d'injection ont été rapportées après l'administration de diclofénac par voie intramusculaire, y compris une nécrose au site d'injection et une embolie cutanée médicamenteuse, également connue sous le nom de syndrome de Nicolau (en particulier après une administration sous-cutanée par mégarde). Une sélection appropriée des aiguilles et la bonne technique d'injection sont essentielles lors de l'administration de diclofénac par voie intramusculaire (voir rubrique [4.2 et/ou 6.6 selon le cas]).**

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la classe de systèmes d'organes « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », avec une « Fréquence indéterminée » :

#### **Embolie cutanée médicamenteuse (syndrome de Nicolau)**

### **Notice**

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Certains effets secondaires peuvent être graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez :

**Réactions au niveau du site d'injection, y compris douleur, rougeur, gonflement, présence d'une masse dure, plaies et ecchymoses (bleus). Cela peut évoluer vers un noircissement et une nécrose de la peau et des tissus sous-jacents (mort des cellules ou des tissus) entourant le site d'injection, qui guérissent en laissant une cicatrice, également connue sous**

**le nom de syndrome de Nicolau.**

## **Annexe III**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de juin 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	7 août 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	6 octobre 2022