

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za diklofenak (sistemske formulacije), znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o primjeni diklofenaka (sistemskih formulacija) nakon 20. tjedna trudnoće i riziku od disfunkcije bubrega, oligohidramniona i neonatalnog oštećenja bubrega, dostupne iz literature i spontanijh prijava, koje su u nekim slučajevima uključivale blisku vremensku povezanost, pozitivan *de-challenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između primjene diklofenaka (sistemskih formulacija) nakon 20. tjedna trudnoće i rizika od disfunkcije bubrega, oligohidramniona i neonatalnog oštećenja bubrega barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže diklofenak (sistemske formulacije), ako one već ne obuhvaćaju slične ili strože informacije o primjeni u trudnoći.

S obzirom na podatke o Nicolauovom sindromu, dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući u pet slučajeva blisku vremensku povezanost, pozitivan *de-challenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između diklofenaka u formulaciji za intramuskularnu primjenu i Nicolauovom sindroma barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način dodati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže diklofenak u formulaciji za intramuskularnu primjenu, ako one već ne obuhvaćaju slične informacije o Nicolauovom sindromu.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za diklofenak (sistemske formulacije), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) diklofenak (sistemske formulacije) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže diklofenak (sistemske formulacije) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Svi lijekovi koji sadrže diklofenak u sistemskim formulacijama

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6

Upozorenje treba izmijeniti na sljedeći način:

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena diklofenaka može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, diklofenak se ne smije davati ako to nije izričito neophodno. Ako diklofenak uzima žena koja pokušava zatrudnjeti ili žena tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu treba održavati na što je moguće nižoj razini, a trajanje liječenja mora biti što kraće. **Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona treba razmotriti nakon izloženosti diklofenaku tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena diklofenaka mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion.**

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim zatvaranjem arterijskog duktusa i plućnom hipertenzijom);
- bubrežnoj disfunkciji (**vidjeti prethodni dio teksta**);

u majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće mogu prouzročiti:

- moguće produljenje vremena krvarenja, odnosno antiagregacijski učinak koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciju kontrakcija maternice što dovodi do odgođenog ili produljenog poroda.

Slijedom toga, diklofenak je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati/primjenjivati> X

Trudnoća, dojenje i plodnost

- Nemojte uzimati <x> ako ste u posljednjem tromjesečju trudnoće jer to može naškoditi Vašem nerođenom djetetu ili prouzročiti probleme pri porodu. **Lijek može prouzročiti probleme s bubrezima i srcem u Vašeg nerođenog djeteta. Može utjecati na Vašu ili djetetovu sklonost krvarenju te prouzročiti da porod nastupi kasnije ili traje dulje od očekivanog.** Lijek <x> ne smijete uzimati tijekom prvih šest mjeseci trudnoće, osim ako je to izričito neophodno **i ako Vam to savjetuje liječnik.** Ako Vam je potrebno liječenje tijekom tog razdoblja ili dok pokušavate zatrudnjeti, morate uzimati najnižu dozu tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja. **Od 20. tjedna trudnoće, <X> može prouzročiti probleme s bubrezima u Vašeg nerođenog djeteta ako se uzima dulje od nekoliko dana, što može dovesti do niskih razina plodne vode koja okružuje dijete (oligohidramnion). Ako Vam**

je liječenje potrebno dulje od nekoliko dana, Vaš liječnik može preporučiti dodatno praćenje.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Lijekovi koji sadrže diklofenak za intramuskularnu injekciju

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje treba izmijeniti na sljedeći način:

Općenito

Potrebno je strogo slijediti upute za intramuskularnu injekciju kako bi se izbjegli štetni događaji na mjestu primjene injekcije koji mogu dovesti do slabosti mišića, paralize mišića, hipoestezije, stanja **embolia cutis medicamentosa (Nicolauov sindrom)** i nekroze na mjestu primjene injekcije.

Upozorenje treba dodati ili izmijeniti na sljedeći način:

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Nakon intramuskularne primjene diklofenaka, zabilježene su reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući nekrozu na mjestu primjene injekcije i stanje embolia cutis medicamentosa, poznato i kao Nicolauov sindrom (osobito nakon nehotične supkutane primjene). Potrebno je odabrati odgovarajuću iglu i pridržavati se tehnike primjene injekcije tijekom intramuskularne primjene diklofenaka (vidjeti dio [4.2 i/ili 6.6, ovisno o slučaju]).

- Dio 4.8

Unutar klasifikacije organskih sustava, pod „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“, treba dodati sljedeću nuspojavu, uz učestalost „Nepoznato“:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolauov sindrom)

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite:

Reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol na mjestu primjene injekcije, crvenilo, oticanje, tvrdu kvržicu, rane i modrice. To može dovesti do crnjenja i odumiranja kože i potkožnih tkiva oko mjesta primjene injekcije, koji potom zacjeljuju ožiljcima, što je poznato i kao Nicolauov sindrom.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u lipnju 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. kolovoza 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	6. listopada 2022.