

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir díklófenak (altæk lyfjaform) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga í heimildum og aukaverkanatilkygningum við notkun díklófenaks (altæk lyfjaform) eftir 20. viku meðgöngu og hættu á skertri nýrnastarfsemi, legvatnspurrð og skertri nýrnastarfsemi hjá nýburum, þar á meðal í sumum tilfellum náin tímabundin tengsl, að einkenni hurfu þegar notkun lyfsins var hætt og með hliðsjón af trúverðugum verkunarhætti, telur PRAC að orsakasamhengi á milli notkunar díklófenaks (altæk lyfjaform) eftir 20. viku meðgöngu og hættu á skertri nýrnastarfsemi, legvatnspurrð og skertri nýrnastarfsemi hjá nýburum sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum um altæk lyfjaform lyfja sem innihalda díklófenak í samræmi við það, ef svipaðar eða strangari fyrirmæli varðandi notkun á meðgöngu eru ekki þegar til staðar.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um Nicolau heilkenni í heimildum og aukaverkanatilkygningum, þar á meðal í 5 tilvikum með nánum tímatengslum, að einkenni hurfu þegar notkun lyfsins var hætt og með tilliti til líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakatengsl milli samsetningar díklófenaks til notkunar í vöðva og Nicolau heilkennis séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að uppfæra skuli lyfjaupplýsingar um lyf sem innihalda díklófenak til notkunar í vöðva í samræmi við það, ef svipaðar eða strangari fyrirmæli varðandi Nicolau heilkenni eru ekki þegar til staðar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir díklófenak (altæk lyfjaform), telur CMDh, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda díklófenak (altæk lyfjaform) sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda díklófenak (altæk lyfjaform) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Öll lyf með díklófenaki í altækum lyfjaformum

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.6

Breyta skal eftirfarandi varnaðarorðum:

Frá og með 20. viku meðgöngu getur notkun díklófenaks valdið legvatnsþurrð sem stafar af skertri nýrnastarfsemi hjá fóstri. Þetta getur komið fram stuttu eftir að meðferð er hafin og gengur venjulega til baka þegar meðferð er hætt. Á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu á ekki að gefa díklófenak nema brýna nauðsyn beri til. Ef díklófenak er notað af konu sem reynir að verða þunguð, eða á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu, skal halda skammtinum eins lágum og mögulegt er og meðferðarlengd eins stuttri og hægt er. **Við útsetningu fyrir díklófenaki í nokkra daga skal íhuga forburðareftirlit við legvatnsþurrð frá og með 20. viku meðgöngu. Hætta skal notkun díklófenaks ef legvatnsþurrð greinist.**

Á þriðja þriðjungi meðgöngu geta allir prostaglandín hemlar útsett fóstrið fyrir:

- eiturvekanir á hjarta og lungu (með ótímabærri lokun á slagæðarásinni og lungnaháþrýstingi);
- skertri nýrnastarfsemi (**sjá hér ofar**);

móður og nýbura, í lok meðgöngu, til að:

- hugsanleg lenging á blæðingartíma, hömlun á samloðun blóðflagna, sem getur komið fram jafnvel við mjög litla skammta;
- hömlun á samdrætti í legi sem leiðir til seinkunar eða lengdra fæðingarhríða.

Þar af leiðandi má ekki nota díklófenak á þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að <taka/nota> X

Þungun, brjóstagjöf og frjósemi

- Ekki taka <x> ef þú ert á síðustu 3 mánuðum meðgöngu þar sem það gæti skaðað ófætt barnið eða valdið vandamálum við fæðingu. **Það getur valdið nýrna- og hjartavandamálum hjá ófæddu barninu. Það getur haft áhrif á blæðingartilhneigingu þína og barnsins og valdið því að fæðingarhríðir komi seinna eða verði lengri en búist var við.** Þú **skalt** ekki taka <x> á fyrstu 6 mánuðum meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til **og samkvæmt ráðleggingum læknis**. Ef þú þarft á meðferð að halda á þessu tímabili eða á meðan þú ert að reyna að verða þunguð, ætti að nota minnsta skammtinn í eins stuttan tíma og mögulegt er. **Frá 20. viku meðgöngu getur <X> valdið nýrnvandamálum hjá ófæddu barninu, ef það er tekið í meira en nokkra daga, sem getur leitt til of lítils magns legvatns sem umlykur barnið (legvatnsþurrð). Ef þú þarft á meðferð að halda lengur en í nokkra daga gæti læknirinn mælt með frekari eftirliti.**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Díklófenak lyf til notkunar í vöðva

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Breyta skal eftirfarandi varnaðarorðum:

Almennt

Fara skal nákvæmlega eftir leiðbeiningum um **notkun** í vöðva til að forðast aukaverkanir á stungustað sem geta valdið slappleika í vöðva, lömun í vöðva, minnkuðu snertiskyni, **blóðreki í húð vegna lyfja (Nicolau heilkenni)** og drep í stungustað. 

Bæta skal við eða breyta eftirfarandi varnaðarorðum:

Viðbrögð á stungustað

Greint hefur verið frá viðbrögðum á stungustað eftir að díklófenak hefur verið gefið í vöðva, þar með talið drep á stungustað og blóðrek í húð vegna lyfja, einnig þekkt sem Nicolau heilkenni (sérstaklega eftir óviljandi gjöf undir húð). Fylgja skal viðeigandi vali á nálum og inndælingartækni við gjöf díklófenaks í vöðva (sjá kafla [4.2 og/eða 6.6 eftir því sem við á]).

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir líffæraflokknum „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“ með tíðninni „Tíðni ekki þekkt“:

Blóðrek í húð vegna lyfja (Nicolau heilkenni)

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú tekur eftir:

Viðbrögð á stungustað, þar á meðal verkur á stungustað, roði, bólga, harður hnúður, sár og mar. Þetta getur þróast í að húðin verði svört og húðdrep myndist í undirliggjandi vef umhverfis stungustaðinn sem grær með örmyndun, einnig þekkt sem Nicolau heilkenni.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júní 2022
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	7. ágúst 2022
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	6. október 2022