

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i  
all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per diclofenac (formulazioni sistemiche), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'utilizzo di diclofenac (formulazioni sistemiche) dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza e sul rischio di disfunzione renale, oligoidramnios e compromissione renale neonatale riportati in letteratura ed in segnalazioni spontanee, inclusi alcuni casi di stretta relazione temporale, risposta positiva alla sospensione della somministrazione (de-challenge), e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene almeno ragionevole la possibilità che vi sia una relazione causale tra l'utilizzo di diclofenac (formulazioni sistemiche) dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza e il rischio di disfunzione renale, oligoidramnios e compromissione renale neonatale. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti formulazioni sistemiche di diclofenac debbano essere modificate di conseguenza, laddove non siano già presenti informazioni analoghe o più rigorose sull'utilizzo in gravidanza.

Alla luce dei dati disponibili sulla sindrome di Nicolau dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, inclusi 5 casi con una stretta relazione temporale, una risposta positiva alla sospensione della somministrazione (de-challenge), e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene almeno ragionevole la possibilità che vi sia una relazione causale tra la formulazione intramuscolare di diclofenac e la sindrome di Nicolau. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti formulazioni intramuscolari di diclofenac debbano essere integrate di conseguenza, laddove non siano già presenti informazioni analoghe sulla sindrome di Nicolau.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su diclofenac (formulazioni sistemiche), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche) fossero attualmente autorizzati nella UE o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

## Tutti i prodotti a base di diclofenac con formulazioni sistemiche

### Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

È necessario modificare l'avvertenza come segue:

**Dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di diclofenac potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento.** Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, diclofenac non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se diclofenac è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. **In seguito all'esposizione a diclofenac per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios. In caso di oligoidramnios, il trattamento con diclofenac deve essere interrotto.**

Durante il terzo trimestre della gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale **(vedere sopra)**;

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

### Foglio illustrativo

#### 2. Cosa deve sapere prima di <prendere/usare> X

Gravidanza, allattamento e fertilità

- Non prenda <x> negli ultimi 3 mesi di gravidanza, in quanto potrebbe nuocere al feto o causare problemi durante il parto. **Può causare problemi ai reni e al cuore del feto. Potrebbe influire sulla tendenza Sua e del bambino al sanguinamento e ritardare o prolungare più del previsto il travaglio.** Non dovrebbe assumere <x> nei primi 6 mesi di gravidanza, se non assolutamente necessario **e sotto consiglio del medico.** Laddove necessari del trattamento in tale periodo o durante i tentativi di concepimento, dovrebbe essere utilizzata la dose minima per il minor tempo possibile. **Dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza, <X> può causare problemi renali al feto, se assunto per più di qualche giorno, riducendo così i livelli di liquido amniotico che circonda il bambino (oligoidramnios). Laddove necessari**

**del trattamento per più di qualche giorno, il medico potrebbe consigliare un monitoraggio aggiuntivo.**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

## **Prodotti a base di diclofenac per iniezione intramuscolare**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.4

È necessario modificare l'avvertenza come segue:

#### Generale

Le istruzioni relative all'iniezione intramuscolare devono essere seguite scrupolosamente per evitare eventi avversi a carico del sito di iniezione, che potrebbero comportare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia, **embolia medicamentosa della cute (sindrome di Nicolau)** e necrosi del sito di iniezione.

È necessario integrare o modificare l'avvertenza come segue:

#### Reazioni nel sito di iniezione

**In seguito alla somministrazione di diclofenac per via intramuscolare, sono state segnalate reazioni nel sito di iniezione, tra cui necrosi del sito di iniezione ed embolia medicamentosa della cute, nota anche come sindrome di Nicolau (in particolare dopo somministrazione sottocutanea accidentale). È necessario selezionare l'ago più adeguato e applicare una corretta tecnica di iniezione durante la somministrazione intramuscolare di diclofenac (vedere paragrafo [4.2 e/o 6.6 a seconda dei casi]).**

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sito di somministrazione" con una frequenza "non nota":

#### **Embolia medicamentosa della cute (sindrome di Nicolau)**

### **Foglio illustrativo**

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Informi immediatamente il medico se nota:

**Reazioni nel sito di iniezione, inclusi dolore, arrossamento, gonfiore, nodulo duro, ulcere e lividi. Queste reazioni peggiorano con l'annerimento e la morte della cute e dei tessuti sottostanti che circondano il sito di iniezione, che poi guariscono con la cicatrizzazione, questa condizione è denominata sindrome di Nicolau.**

## **Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di giugno 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 agosto 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 ottobre 2022