

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor diclofenac (systemische formuleringen), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de gegevens over het gebruik van diclofenac (systemische formuleringen) na week 20 van de zwangerschap en het risico op renale disfunctie, oligohydramnion en neonatale nierinsufficiëntie die terug te vinden zijn in de literatuur en voortvloeien uit spontane meldingen, waarbij er in sommige gevallen sprake was van een nauw temporeel verband en positieve deprovocatie, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen het gebruik van diclofenac (systemische formuleringen) na week 20 van de zwangerschap en het risico op renale disfunctie, oligohydramnion en neonatale nierinsufficiëntie ten minste een redelijke mogelijkheid vormt. Het PRAC is tot de conclusie gekomen dat de productinformatie van geneesmiddelen die systemische formuleringen van diclofenac bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd indien er nog geen vergelijkbare of strengere informatie over het gebruik van die middelen tijdens de zwangerschap is opgenomen.

Gezien de gegevens over het syndroom van Nicolau die terug te vinden zijn in de literatuur en voortvloeien uit spontane meldingen, waarbij er in vijf gevallen sprake was van een nauw temporeel verband en positieve deprovocatie, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen diclofenacformuleringen voor intramusculaire toediening en het syndroom van Nicolau ten minste een redelijke mogelijkheid vormt. Het PRAC is tot de conclusie gekomen dat de productinformatie van geneesmiddelen die diclofenacformuleringen voor intramusculaire toediening bevatten dienovereenkomstig moet worden aangevuld indien er nog geen vergelijkbare informatie over het syndroom van Nicolau is opgenomen.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor diclofenac (systemische formuleringen) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) diclofenac (systemische formuleringen) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die diclofenac (systemische formuleringen) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Alle diclofenacproducten met systemische formuleringen

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

Een waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van diclofenac leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. In het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag diclofenac niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien diclofenac wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. **Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan diclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion uit te voeren. De behandeling met diclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion wordt vastgesteld.**

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthaseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (met voortijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (**zie hierboven**).

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Diclofenac is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken><innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- Gebruik dit middel niet in de laatste drie maanden van de zwangerschap; dit kan uw ongeboren kind schade toebrengen of problemen bij de bevalling veroorzaken. **Uw ongeboren kind kan last krijgen van nier- en hartproblemen. Het middel kan van invloed zijn op de vatbaarheid van u en uw baby voor bloedingen en ertoe leiden dat de bevalling later plaatsvindt of langer duurt dan verwacht.** Gebruik dit middel niet tijdens de eerste zes maanden van de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is **en uw arts dit aanbeveelt.** Als u in deze periode of terwijl u zwanger probeert te worden moet worden behandeld, dient de

laagste dosis te worden gebruikt en moet de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan dit middel – als het langer dan een paar dagen wordt gebruikt – ertoe leiden dat uw ongeboren kind nierproblemen krijgt, wat tot gevolg kan hebben dat het kind te weinig vruchtwater rond zich heeft (oligohydramnion). Als u langer dan enkele dagen moet worden behandeld, kan uw arts aanvullende controles aanbevelen.

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Diclofenacproducten voor intramusculaire injectie

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

Algemeen

De aanwijzingen voor intramusculaire injectie moeten strikt worden gevolgd om te voorkomen dat er op de injectieplaats bijwerkingen optreden die kunnen leiden tot spierzwakte, spierverlamming, hypoesthesie, **embolia cutis medicamentosa (het syndroom van Nicolau)** en injectieplaatsnecrose.

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd of gewijzigd:

Reacties op de injectieplaats

Er is melding gemaakt van reacties op de injectieplaats na de intramusculaire toediening van diclofenac (met name na onbedoelde subcutane toediening), waaronder injectieplaatsnecrose en embolia cutis medicamentosa (het syndroom van Nicolau). Bij de intramusculaire toediening van diclofenac moet een geschikte naald worden gebruikt en moet de juiste injectietechniek worden toegepast (zie rubriek [4.2 en/of 6.6, naargelang van het geval]).

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC "Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen" met de frequentie "Niet bekend":

embolia cutis medicamentosa (syndroom van Nicolau)

Bijsluiters

4. Mogelijke bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als last krijgt van:

reacties op de injectieplaats, waaronder pijn op de injectieplaats, roodheid, zwelling, harde knobbels, zweren en blauwe plekken. Dit kan ertoe leiden dat de huid en de onderliggende weefsels rondom de injectieplaats zwart verkleuren en afsterven, met littekenvorming bij genezing. Dit wordt het syndroom van Nicolau genoemd.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juni 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	7 augustus 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 oktober 2022