

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelsen**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for diklofenak (systemiske formuleringer) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

På bakgrunn av tilgjengelige data fra litteraturen og spontane rapporter om bruk av diklofenak (systemiske formuleringer) etter svangerskapsuke 20 og risikoen for renal dysfunksjon, for lite fostervann (oligohydramnion) og nedsatt nyrefunksjon hos nyfødte, som blant annet omfatter en del tilfeller av nært sammenfall i tid, frafall av bivirkning ved seponering og den sannsynlige virkningsmekanismen, anser PRAC at det i det minste er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom bruk av diklofenak (systemiske formuleringer) etter svangerskapsuke 20 og risikoen for nedsatt nyrefunksjon, for lite fostervann (oligohydramnion) og nedsatt nyrefunksjon hos nyfødte. PRAC har konkludert med at produktinformasjonen for preparater som inneholder systemiske formuleringer av diklofenak skal endres i samsvar med dette, med mindre tilsvarende eller strengere opplysninger om bruk under graviditet allerede er inkludert i produktinformasjonen.

På bakgrunn av tilgjengelig data om Nicolau-syndrom fra litteraturen og spontane rapporter, som blant annet omfatter 5 tilfeller av nært sammenfall i tid, frafall av bivirkning ved seponering og den sannsynlige virkningsmekanismen, anser PRAC at det i det minste er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom diklofenak-preparater til intramuskulær injeksjon og Nicolau-syndrom. PRAC har konkludert med at produktinformasjonen for diklofenak-preparater til intramuskulær injeksjon skal endres i samsvar med dette, med mindre informasjon om Nicolau-syndrom allerede er inkludert i produktinformasjonen.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for diklofenak (systemiske formuleringer) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder diklofenak (systemiske formuleringer) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder diklofenak (systemiske formuleringer) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Alle systemiske formuleringer av diklofenak

Preparatomtale

- Avsnitt 4.6

En advarsel skal tilføyes som følger:

Bruk av diklofenak etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. Diklofenak bør ikke gis i første og andre trimester av svangerskapet med mindre det helt klart er nødvendig. Dersom diklofenak brukes av en kvinne som planlegger å bli gravid, eller som er gravid i første eller annet trimester, bør dosen være så lav som mulig og behandlingsvarigheten så kort som mulig. **Det skal vurderes om fostervannsmengden bør overvåkes dersom diklofenak anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Diklofenak skal seponeres dersom redusert mengde fostervann blir påvist**

I tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
- renal dysfunksjon **(se over)**,

og moren og den nyfødte, ved slutten av svangerskapet:

- mulig forlenget blødningstid som følge av en blodfortynnende effekt som kan oppstå selv ved små doser,
- hemming av rier og dermed forsinket eller forlenget fødselsforløp.

Diklofenak er derfor kontraindisert i tredje trimester (se avsnitt 4.3 og 5.3).

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du <tar/bruker> X

Graviditet, amming og fertilitet

- Bruk ikke <x> i de 3 siste månedene av svangerskapet, da det kan skade ditt ufødte barn eller skape problemer under fødselen. **Det kan forårsake nyre- og hjerteproblemer hos ditt ufødte barn. Det kan gjøre at du og barnet ditt lettere begynner å blø (økt blødningstendens) og forsinke eller forlenge fødselen.** Du bør ikke ta <x> de første 6 månedene av svangerskapet med mindre det er absolutt nødvendig **og etter råd fra lege.** Hvis du trenger behandling i denne tiden eller du prøver å bli gravid, bør du bruke laveste dose i kortest mulig tid. **Bruker du <X> over flere dager etter svangerskapsuke 20 kan ditt ufødte barn få nyreproblemer som igjen kan medføre at mengden fostervann som omgir barnet ditt blir redusert (oligohydramnion). Har du behov for behandling utover noen få dager kan det være at legen anbefaler å overvåke mengden fostervann.**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Diklofenak-preparater til intramuskulær injeksjon

Preparatomtale

- Avsnitt 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Generelt

Rettledningen for intramuskulær injeksjon bør følges nøye for å unngå uønskede hendelser på injeksjonsstedet som kan føre til muskelsvakhet, muskellammelse, hypoestesi, **embolia cutis medicamentosa (Nicolau-syndrom)** og nekrose på injeksjonsstedet.

En advarsel skal tilføyes/endres som følger:

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Det har blitt rapportert om reaksjoner på injeksjonsstedet etter intramuskulær injeksjon av diklofenak, herunder nekrose på injeksjonsstedet og embolia cutis medicamentosa, også kjent som Nicolau-syndrom (særlig etter utilsiktet subkutan injeksjon). Følg retningslinjene for valg av kanyle og injeksjonsteknikk ved intramuskulær injeksjon av diklofenak (se avsnitt [4.2 og/eller 6.6 alt etter hva som passer]).

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse «Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet» med frekvensen «Ikke kjent»:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-syndrom)

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

Ta straks kontakt med lege om du får noen av disse bivirkningene:

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan omfatte smerter, rødhet, hevelse, hard klump, sår og blåmerker. Dette kan utvikle seg slik at huden og vevet under injeksjonsstedet blir svart og dør, med arrdannelse etter tilheling, også kjent som Nicolau-syndrom.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte juni 2022
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	7. august 2022
Medlemsstatene implementerer vedtaket (innehaver av markedsføringstillatelsen sender inn endringssøknad):	6. oktober 2022