

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących diklofenaku (do stosowania ogólnoustrojowego), wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących stosowania diklofenaku (do stosowania ogólnoustrojowego) po 20. tygodniu ciąży i ryzyka zaburzeń czynności nerek, małowodzia i niewydolności nerek u noworodków, odnotowanych w literaturze i pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego, dodatniego wyniku badania dechallenge, a także w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem diklofenaku (do stosowania ogólnoustrojowego) po 20. tygodniu ciąży a ryzykiem zaburzeń czynności nerek, małowodziem i niewydolnością nerek u noworodków jest co najmniej prawdopodobny. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne o produktach zawierających diklofenak do stosowania ogólnoustrojowego należy odpowiednio zmienić, jeśli podobne lub bardziej rygorystyczne informacje dotyczące stosowania w czasie ciąży nie zostały już zamieszczone.

W świetle dostępnych danych dotyczących zespołu Nicolaua odnotowanych w literaturze i pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, w tym w pięciu przypadkach bliskiego związku czasowego, dodatniego wyniku badania dechallenge, a także w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy pomiędzy domięśniową postacią diklofenaku a zespołem Nicolaua jest co najmniej prawdopodobny. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne o produktach zawierających domięśniową postać diklofenaku należy odpowiednio zmienić, jeśli podobne informacje dotyczące zespołu Nicolaua nie zostały już zamieszczone.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących diklofenaku (do stosowania ogólnoustrojowego) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) diklofenak (do stosowania ogólnoustrojowego) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające diklofenak (do stosowania ogólnoustrojowego) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych**  
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

**Wszystkie produkty zawierające diklofenak do stosowania ogólnoustrojowego**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

- Punkt 4.6

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

**Od 20. tygodnia ciąży stosowanie diklofenaku może powodować małowodzie w skutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu.** W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać diklofenaku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli diklofenak jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. **Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia po ekspozycji na diklofenak przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia należy zaprzestać stosowania diklofenaku.**

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (**patrz powyżej**);

U matki i noworodka pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym diklofenak jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

#### **Ulotka dla pacjenta**

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Nie należy przyjmować leku <x>, jeśli pacjentka jest w ostatnich 3 miesiącach ciąży, gdyż może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub być przyczyną problemów podczas porodu. **Lek <x> może powodować problemy z nerkami i sercem u nienarodzonego dziecka. Może on zwiększać skłonność do krwawień pacjentki i dziecka oraz powodować opóźnienie lub wydłużenie okresu porodu.** W ciągu pierwszych 6 miesięcy ciąży nie należy stosować leku <x>, **chyba że lekarz uzna użycie go za bezwzględnie konieczne.** Jeśli konieczne jest leczenie w tym okresie lub podczas starań o ciążę, należy zastosować jak najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy czas. **Od 20 tygodnia ciąży lek <X> może skutkować zaburzeniami czynności nerek u nienarodzonego dziecka, jeśli jest przyjmowany dłużej niż kilka dni. Może to prowadzić do niskiego poziomu płynu owodniowego otaczającego dziecko (małowodzie). Jeśli wymagane jest leczenie przez okres dłuższy**

niż kilka dni, lekarz może zalecić dodatkowe monitorowanie.

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

## Produkty zawierające diklofenak do wstrzyknięcia domięśniowego

### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

#### Informacje ogólne

Należy ściśle przestrzegać instrukcji wykonywania wstrzyknięcia domięśniowego w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, które mogą powodować osłabienie mięśni, porażenie mięśni, niedoczulicę, **embolia cutis medicamentosa (zespół Nicolaua)** i martwicę w miejscu wstrzyknięcia.

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

**Zgłaszano występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym diklofenaku, obejmującą martwicę w miejscu wstrzyknięcia oraz embolia cutis medicamentosa, znaną także jako zespół Nicolaua (zwłaszcza po nieumyślnym podaniu podskórnym). Podczas domięśniowego podawania diklofenaku należy stosować właściwy dobór igły i techniki wstrzykiwania (patrz punkt 4.2 i (lub) 6.6, w stosownych przypadkach).**

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznaną”:

#### **Embolia cutis medicamentosa (zespół Nicolaua)**

### Ulotka dla pacjenta

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy, takie jak:

**Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, obrzęk, twardy guzek, owrzodzenie i zasinienie. Może to doprowadzić do czernienia i obumierania skóry i tkanek otaczających miejsce wstrzyknięcia, które goją się z pozostawieniem blizny, przybierając postać znaną również jako zespół Nicolaua.**

## **Aneks III**

**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2022
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	7 sierpnia 2022
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 października 2022