

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o diclofenac (formulações sistémicas), as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre o uso de diclofenac (formulações sistémicas) após a semana 20 da gravidez e o risco de disfunção renal, oligohidrâmnio e insuficiência renal neonatal da literatura e notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) positiva e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o uso de diclofenac (formulações sistémicas) após a semana 20 da gravidez e o risco de disfunção renal, oligodrâmnio e insuficiência renal neonatal é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm formulações sistémicas de diclofenac deve ser alterada em conformidade, caso ainda não estejam incluídas informações semelhantes ou mais rigorosas relativas à utilização na gravidez.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a síndrome de Nicolau e as notificações espontâneas, incluindo, em 5 casos, uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) positiva e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a formulação intramuscular de diclofenac e a síndrome de Nicolau é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm formulação intramuscular de diclofenac deve ser complementada em conformidade, caso ainda não estejam incluídas informações semelhantes relativas à síndrome de Nicolau.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao diclofenac (formulações sistémicas), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) diclofenac (formulações sistémicas) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm diclofenac (formulações sistémicas) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Todos os medicamentos que contenham diclofenac com formulações sistémicas

Resumo das características do produto

- Secção 4.6

A advertência que se segue deve alterada do seguinte modo:

A partir da 20.^a semana de gravidez, o uso de diclofenac pode causar oligodrâmnio resultante de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é geralmente reversível após a interrupção. O diclofenac não deve ser administrado durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Se o diclofenac for utilizado por uma mulher que esteja a tentar engravidar, ou durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a dose deve ser mantida o mais baixa possível e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível. **Deve ser considerada a monitorização pré-natal do oligodrâmnio após a exposição ao diclofenac durante vários dias a partir da 20.^a semana gestacional em diante. O diclofenac deve ser interrompido caso se detete oligohidrâmnio.**

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal **(ver supra)**;

a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a:

- possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo em doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas, que resultam em trabalho de parto retardado ou prolongado.

Consequentemente, o diclofenac é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secções 4.3 e 5.3).

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Não tome <nome do medicamento> se estiver nos últimos 3 meses da gravidez, pois pode prejudicar o feto ou causar problemas no parto. **Pode causar problemas renais e cardíacos no feto. Pode afetar a sua tendência e a do seu bebé para hemorragias e fazer com que o trabalho de parto seja mais tarde ou mais longo do que o esperado.** Não deve tomar <nome do medicamento> durante os primeiros 6 meses de gravidez, a menos que seja absolutamente necessário **e aconselhado pelo seu médico.** Se necessitar de tratamento durante este período ou enquanto está a tentar engravidar, deve ser utilizada a dose mais baixa durante o menor período de tempo possível. **A partir das 20 semanas de gravidez, se tomado durante mais do que alguns dias, <nome do medicamento> pode causar problemas renais no feto, o que pode levar a níveis baixos de líquido amniótico que**

envolve o bebé (oligohidrâmnio). Se necessitar de tratamento durante mais do que alguns dias, o seu médico poderá recomendar uma monitorização adicional.

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Diclofenac medicamentos para injeção intramuscular

Resumo das características do produto

- Secção 4.4

A advertência que se segue deve alterada do seguinte modo:

Observações gerais

As instruções para injeção intramuscular devem ser rigorosamente seguidas a fim de evitar acontecimentos adversos no local da injeção, que podem resultar em fraqueza muscular, paralisia muscular, hipoestesia, **embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau)** e necrose no local da injeção.

Deve ser adicionada ou alterada uma advertência nos seguintes termos:

Reações no local da injeção

Foram notificadas reações no local da injeção após a administração de diclofenac por via intramuscular, incluindo necrose no local da injeção e embolia cutis medicamentosa, também conhecida como síndrome de Nicolau (particularmente após administração subcutânea inadvertida). Deve ser seguida uma técnica adequada de seleção da agulha e de injeção durante a administração intramuscular de diclofenac (ver secção [4.2 e/ou 6.6, conforme apropriado]).

- Secção 4.8

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Perturbações gerais e alterações no local de administração», com uma frequência «Desconhecida»:

Embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau)

Folheto Informativo

4. Efeitos secundários possíveis

Alguns efeitos secundários podem ser graves

Informe imediatamente o médico se notar:

Reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchaço, caroço duro, feridas e nódos negros, que podem evoluir para o escurecimento e a morte da pele e dos tecidos subjacentes que circundam o local da injeção. Estes sintomas são tratados com cicatrização e são designados síndrome de Nicolau.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do parecer:	7 de agosto de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de outubro de 2022