

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru diclofenac (forme farmaceutice cu administrare sistemică), concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și din raportările spontane privind utilizarea diclofenacului (forme farmaceutice cu administrare sistemică) după săptămâna 20 de sarcină și riscul de disfuncție renală, de oligoamnios și de insuficiență renală neonatală, care, în unele cazuri, au o strânsă relație temporală, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că existența unei relații cauzale între utilizarea diclofenacului (forme farmaceutice cu administrare sistemică) după săptămâna 20 de sarcină și riscul de disfuncție renală, de oligoamnios și de insuficiență renală neonatală reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin forme farmaceutice cu administrare sistemică ale diclofenacului trebuie modificate în consecință, dacă nu au fost incluse deja informații similare sau mai stricte privind utilizarea în timpul sarcinii.

Având în vedere datele privind sindromul Nicolau, disponibile din literatura de specialitate și din raportările spontane, care, în 5 cazuri, au o strânsă relație temporală, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între formularea cu administrare intramusculară a diclofenacului și sindromul Nicolau reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin forme farmaceutice cu administrare intramusculară ale diclofenacului trebuie adăugate în consecință, dacă nu au fost deja incluse informații similare despre sindromul Nicolau.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru diclofenac (forme farmaceutice cu administrare sistemică), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin diclofenac (forme farmaceutice cu administrare sistemică) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care și alte medicamente care conțin diclofenac (forme farmaceutice cu administrare sistemică) sunt autorizate în UE sau fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Toate medicamentele care conțin diclofenac cu forme farmaceutice cu administrare sistemică

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.6

Trebuie modificată o atenționare, după cum urmează:

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea diclofenacului poate provoca oligoamnios, care apare în caz de disfuncție renală fetală. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În primul și al doilea trimestru de sarcină, diclofenacul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă diclofenacul se utilizează de o femeie care încearcă să conceapă un copil sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil, iar durata tratamentului cât mai scurtă. **Monitorizarea prenatală pentru oligoamnios trebuie luată în considerare după expunerea la diclofenac timp de câteva zile începând cu săptămâna 20 de sarcină. Administrarea diclofenacului trebuie întreruptă dacă se constată oligoamnios.**

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală **(vezi mai sus)**.

La sfârșitul sarcinii, mama și fătul pot fi expuși la:

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine care determină întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, diclofenacul este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să <luați><utilizați> X

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Nu luați <x> dacă sunteți în ultimele 3 luni de sarcină, deoarece poate dăuna fătului sau poate cauza probleme la naștere. **Poate cauza probleme renale și cardiace fătului. Poate influența tendința de sângerare (pentru dumneavoastră și făt) și poate determina ca travaliul să apară mai târziu sau să dureze mai mult decât se preconiza.** Nu trebuie să luați <denumirea medicamentului> în primele 6 luni de sarcină, cu excepția cazului în care este absolut necesar **și recomandat de medicul dumneavoastră.** Dacă aveți nevoie de tratament în această perioadă sau în timp ce încercați să rămâneți gravidă, trebuie folosită cea mai mică doză pentru cea mai scurtă perioadă posibilă. **Începând cu săptămâna 20 de sarcină, <X> poate cauza probleme renale fătului, dacă este luat mai mult de câteva zile, ceea ce poate duce la niveluri scăzute ale lichidului amniotic care înconjoară fătul (oligoamnios). Dacă aveți nevoie de tratament mai mult de câteva zile, medicul**

dumneavoastră poate recomanda monitorizarea suplimentară.

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Medicamente care conțin diclofenac pentru injecție intramusculară

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie modificată o atenționare, după cum urmează:

Aspecte generale

Instrucțiunile pentru injecția intramusculară trebuie respectate cu strictețe pentru a evita apariția de reacții adverse la locul injectării, care pot duce la slăbiciune musculară, paralizie musculară, hipoestezie, **embolia cutis medicamentosa (sindromul Nicolau)** și necroză la locul injectării.

Trebuie adăugată sau modificată o atenționare, după cum urmează:

Reacții la locul injectării

După administrarea intramusculară a diclofenacului, au fost raportate reacții la locul injectării, inclusiv necroză la locul injectării și embolia cutis medicamentosa, numită și sindromul Nicolau (în special după administrarea subcutanată accidentală). În timpul administrării intramusculare a diclofenacului trebuie respectate selectarea și tehnica de injecție adecvată [vezi pct. (4.2 și/sau 6.6, după caz)].

- Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în ASO la punctul „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare”, cu frecvență „necunoscută”:

Embolia cutis medicamentosa (sindromul Nicolau)

Prospect

4. Reacții adverse posibile

Anumite reacții adverse pot fi grave.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați:

Reacții la locul injectării, inclusiv durere, înrosire, umflare, umflătură tare, răni și vânătăi la locul injectării. Acest lucru poate evolua până la înnegrirea și necroza pielii și a tesuturilor subcutanate din jurul locului de injecție, care se vindecă cu cicatrice, numită și sindromul Nicolau.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	7 august 2022
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 octombrie 2022