

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre diklofenak (systémové formy) sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry a spontánnych hlásení o užívaní diklofenaku (systémových foriem) po 20. týždni gravidity a vzhľadom na riziko renálnej dysfunkcie, oligohydrarnionu a neonatálnej poruchy funkcie obličiek vrátane úzkej časovej súvislosti, pozitívneho dechallenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po vysadení lieku) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku v niektorých prípadoch výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi užívaním diklofenaku (systémových foriem) po 20. týždni gravidity a rizikom renálnej dysfunkcie, oligohydrarnionu a neonatálnej renálnej poruchy prinajmenšom za opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce systémové formy diklofenaku sa majú náležite upraviť, ak už nie sú uvedené podobné alebo presnejšie informácie týkajúce sa použitia v gravidite.

Vzhľadom na dostupné údaje o Nicolauovom syndróme z literatúry a spontánnych hlásení vrátane 5 prípadov s úzkou časovou súvislosťou, s pozitívnym vysadením a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku považuje výbor PRAC príčinný vzťah medzi intramuskulárnou formou diklofenaku a Nicolauovým syndrómom prinajmenšom za opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že ak už nie sú uvedené podobné informácie o lieku týkajúce sa Nicolauovho syndrómu, majú sa pridať informácie o lieku pre lieky obsahujúce intramuskulárnu formu diklofenaku.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre diklofenak (systémové formy) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich diklofenak (systémové formy) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce diklofenak (systémové formy), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Všetky lieky so systémovými formami diklofenaku

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.6

Upozornenie sa má zmeniť takto:

Od 20. týždňa gravidity môže užívanie diklofenaku spôsobiť oligohydramnion v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Môže sa vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilný po vysadení liečby. Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa diklofenak nemá podávať, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak diklofenak užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a trvanie liečby čo najkratšie. **Prenatálne monitorovanie oligohydramnionu sa má zvýšiť od 20. týždňa gravidity po vystavení diklofenaku počas niekoľkých dní. Ak sa zistí oligohydramnion, diklofenak sa má vysadiť.**

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov viesť k vystaveniu plodu:

- kardiopulmonálnej toxicite (s predčasným uzavretím ductus arteriosus a pľúcnou hypertenziou),
- dysfunkcii obličiek (**pozri vyššie**),

matky a novorodenca na konci tehotenstva:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach,
- inhibícii kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Preto je diklofenak počas tretieho trimestra gravidity kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.3).

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> liek X:

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Neužívajte <x> počas posledných 3 mesiacov tehotenstva, pretože by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa alebo spôsobiť problémy pri pôrode. **Môže spôsobiť problémy s obličkami a srdcom u vášho nenarodeného dieťaťa. U vás a u vášho dieťaťa to môže zvýšiť sklon ku krvácaniu a viesť k oneskoreniu alebo predĺženiu pôrodu.** Počas prvých 6 mesiacov tehotenstva nesmiete užívať <x>, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné **a pokiaľ to neodporučí váš lekár.** Ak počas tohto obdobia potrebujete liečbu alebo sa pokúšate otehotnieť, má sa použiť najnižšia dávka po čo najkratší čas. **Od 20. týždňa tehotenstva môže liek <X> spôsobiť problémy s obličkami u vášho nenarodeného dieťaťa, ak sa užíva dlhšie ako niekoľko dní, čo môže viesť k úbytku plodovej vody, ktorá obklopuje dieťa (oligohydramnion). Ak potrebujete liečbu dlhšiu ako niekoľko dní, lekár vám môže odporučiť ďalšie sledovanie.**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Lieky s obsahom diklofenaku ako intramuskulárna injekcia

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie sa má zmeniť takto:

Všeobecné

Je potrebné prísne dodržiavať pokyny pri podávaní intramuskulárnej injekcie, aby sa predišlo nežiaducim udalostiam v mieste vpichu, ktoré môžu viesť k svalovej slabosti, svalovej paralýze, hypoestézii, **embolii cutis medicamentosa (Nicolauov syndróm)** a nekróze v mieste vpichu.

Má sa pridať alebo zmeniť toto upozornenie:

Reakcie v mieste podania injekcie

Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené po intramuskulárnom podaní diklofenaku vrátane nekrózy v mieste vpichu a embolia cutis medicamentosa, známej aj ako Nicolauov syndróm (najmä po neúmyselnom subkutánnom podaní). Počas intramuskulárneho podania diklofenaku sa má dodržať vhodný výber ihly a injekčná technika (pozri časť [4.2 a/alebo 6.6 podľa potreby]).

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov Celkové poruchy a reakcie v mieste podania s frekvenciou „Neznáma“ sa má doplniť táto nežiaduca reakcia:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolauov syndróm)

Písomná informácia pre používateľa

4. Možné vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Bezprostredne informujte svojho lekára, ak zbadáte:

reakcie v mieste podania injekcie vrátane bolesti v mieste podania injekcie, začervenania, opuchu, tvrdej hrčky, vredov a podliatiny. Môže viesť k sčernaniu a odumretiu kože a kožného tkaniva okolo miesta vpichu injekcie, čo sa hojí zjazvením. Táto reakcia je známa aj ako Nicolauov syndróm.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júni 2022
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. august 2022
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. október 2022