

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za diklofenak (sistemske formulacije) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki.

Na podlagi razpoložljivih podatkov o uporabi diklofenaka (sistemske formulacije) po 20. tednu nosečnosti in tveganja za ledvično disfunkcijo, oligohidramnij in neonatalno okvaro ledvic iz literature in spontanah poročil, vključno z nekaterimi primeri tesne časovne povezave, izboljšanja stanja po prekinitvi zdravljenja in verjetnega mehanizma delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med uporabo diklofenaka (sistemske formulacije) po 20. tednu nosečnosti in tveganjem za ledvično disfunkcijo, oligohidramnij in neonatalno okvaro ledvic vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo sistemske formulacije diklofenaka, če podobne ali strožje informacije o uporabi med nosečnostjo še niso vključene.

Na podlagi razpoložljivih podatkov o Nicolaujevem sindromu iz literature in spontanah poročil, vključno s petimi primeri s tesno časovno povezavo, izboljšanjem po prekinitvi zdravljenja in glede na verjeten mehanizem delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med intramuskularno formulacijo diklofenaka in Nicolaujevim sindromom vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem dodati informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo intramuskularno formulacijo diklofenaka, če podobne informacije o Nicolaujevem sindromu še niso vključene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za diklofenak (sistemske formulacije) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) diklofenak (sistemske formulacije), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Vsa zdravila z diklofenakom s sistemskimi formulacijami

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.6

Opozorilo je treba spremeniti na naslednji način:

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba diklofenaka povzroči oligohidramnij zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se diklofenak ne sme dajati, razen če je to nujno potrebno. Če ženska, ki poskuša zanositi ali v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, jemlje diklofenak, mora odmerek ostati čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše. **O prenatalnem spremljanju oligohidramnija je treba razmisliti po izpostavljenosti diklofenaku več dni od 20. tedna nosečnosti. Zdravljenje z diklofenakom je treba prekiniti, če se pojavi oligohidramnij.**

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo plod:

- kardiopulmonalni toksičnosti (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo);
- motnji delovanja ledvic (**glejte zgoraj**);

mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti:

- morebitnemu podaljšanju časa krvavitve, tj. protiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih;
- zaviranju materničnih kontrakcij, kar povzroči zapozneli ali podaljšani porod.

Posledično je diklofenak kontraindiciran v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden <boste vzeli>/<boste uporabili> zdravilo X

Nosečnost, dojenje in plodnost

- Ne jemljite zdravila <x>, če ste v zadnjih treh mesecih nosečnosti, saj lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku ali povzroči težave pri porodu. **Pri nerojenem otroku lahko povzroči težave z ledvicami in srcem. Lahko vpliva na vašo in otrokovo nagnjenost h krvavitvam in povzroči, da bo porod potekal pozneje ali dlje, kot je bilo pričakovano.** Zdravila <x> ne smete jemati v prvih šestih mesecih nosečnosti, razen če je to nujno potrebno **in vam je svetoval zdravnik.** Če v tem obdobju ali med tem, ko poskušate zanositi, potrebujete zdravljenje, je treba uporabiti najmanjši odmerek za najkrajši možni čas. **Zdravilo <X> lahko od 20. tedna nosečnosti povzroči težave z ledvicami pri nerojenem otroku, če se jemlje več kot nekaj dni, kar lahko povzroči nizko raven amnijske tekočine, ki obdaja otroka (oligohidramnij). Če zdravljenje potrebujete več kot nekaj dni, vam bo zdravnik morda priporočil dodatno spremljanje.**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Zdravila z diklofenakom za intramuskularno injiciranje

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Opozorilo je treba spremeniti na naslednji način:

Splošno

Natančno je treba upoštevati navodila za intramuskularno injiciranje, da se preprečijo neželeni učinki na mestu injiciranja, ki lahko povzročijo mišično oslabelost, mišično paralizo, hipestezijo, **embolio cutis medicamentosa (Nicolaujev sindrom)** in nekrozo na mestu injiciranja.

Dodati je treba naslednje opozorilo ali ga spremeniti:

Reakcije na mestu injiciranja:

Po intramuskularnem dajanju diklofenaka so poročali o reakcijah na mestu injiciranja, vključno z nekrozo na mestu injiciranja in embolio cutis medicamentosa, znano tudi kot Nicolaujev sindrom (zlasti po nenamernem subkutanem dajanju). Pri intramuskularnem dajanju diklofenaka je treba upoštevati ustrezno izbiro igle in tehniko injiciranja (glejte poglavje [4.2 in/ali 6.6, kot je ustrezno]).

- Poglavje 4.8

V obeh preglednicah neželenih učinkov zdravila je treba pod organski sistem „Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije“ dodati naslednji neželeni učinek z „neznano“ pogostnostjo:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolaujev sindrom)

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite:

reakcijo na mestu injiciranja, vključno z bolečino, pordelostjo, oteklino, trdo ploščico, ranami in modricami na mestu injiciranja. To lahko napreduje v počrnitev in smrt kože in podkožnih tkiv, ki obdajajo mesto injiciranja in se zacelijo z brazgotinjenjem, znanim tudi kot Nicolaujev sindrom.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	7. avgusta 2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. oktobra 2022