

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsrapporterna) (PSUR) för diklofenak (systemiska beredningar) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om användningen av diklofenak (systemiska beredningar) efter graviditetsvecka 20 och risken för njurinsufficiens, oligohydramnios och neonatal njurfunktionsnedsättning från litteraturen och spontana rapporter, i vissa fall med ett nära tidsmässigt samband, upphörande av biverkningar efter utsättning och med tanke på en sannolik verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan användningen av diklofenak (systemiska beredningar) efter graviditetsvecka 20 och risken för njurinsufficiens, oligohydramnios och neonatal njurfunktionsnedsättning åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen till produkter som innehåller systemiska beredningar av diklofenak bör ändras i enlighet med detta om inte liknande eller restriktivare information om användningen under graviditet redan ingår.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om Nicolaus syndrom från litteraturen och spontana rapporter, däribland fem fall med ett nära tidsmässigt samband, upphörande av biverkningar efter utsättning och med tanke på en sannolik verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan intramuskulär beredning av diklofenak och Nicolaus syndrom åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen till produkter som innehåller intramuskulär beredning av diklofenak bör kompletteras i enlighet med detta om inte liknande information om Nicolaus syndrom redan ingår.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för diklofenak (systemiska beredningar) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller diklofenak (systemiska beredningar) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska beredningar) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Alla diklofenakprodukter med systemiska beredningar

Produktresumé

- Avsnitt 4.6

En varning ska ändras på följande sätt:

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av diklofenak orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Under graviditetens första och andra trimester ska diklofenak inte ges om det inte är absolut nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. **Överväg fosterövervakning för oligohydramnios vid exponering för diklofenak under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Diklofenak ska sättas ut om oligohydramnios upptäcks.**

Under graviditetens tredje trimester kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för

- kardiopulmonär toxicitet (med för tidig tillslutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension),
- njurinsufficiens **(se ovan).**

Modern och den nyfödda kan vid graviditetens slut utsättas för

- eventuellt ökad blödningstid, en anti-aggregerande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser,
- hämning av livmodersammandragningar, vilket leder till försenad eller förlängd förlossning.

Diklofenak är därför kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du <tar/använder> X

Graviditet, amning och fertilitet

- Ta inte <x> under graviditetens 3 sista månader eftersom det kan skada ditt ofödda barn eller orsaka problem vid förlossningen. **Det kan orsaka njur- och hjärtproblem hos ditt ofödda barn. Det kan påverka din och ditt barns benägenhet att blöda och göra att förlossningen försenas eller tar längre tid än förväntat.** Du ska inte ta <x> under graviditetens första 6 månader om det inte är absolut nödvändigt **och ser på din läkares inrådan.** Om du behöver behandling under denna period eller medan du försöker bli gravid ska lägsta möjliga dos användas under kortast möjliga tid. **Från och med 20:e graviditetsveckan kan <X> orsaka njurproblem hos ditt ofödda barn om det tas under längre tid än några dagar, vilket kan leda till låga nivåer av fostervattnet som omger barnet (oligohydramnios).** Om du behöver längre behandling än några dagar kan din läkare rekommendera ytterligare övervakning.

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Diklofenakprodukter för intramuskulär injektion

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras på följande sätt:

Allmänt

Det är viktigt att strikt följa anvisningarna för intramuskulär injektion för att undvika biverkningar på injektionsstället, vilka kan leda till muskelsvaghet, muskelförlamning, hypestesi, **embolia cutis medicamentosa (Nicolaus syndrom)** och nekros på injektionsstället.

En varning ska läggas till eller ändras på följande sätt:

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället har rapporterats efter intramuskulär administrering av diklofenak, inklusive nekros på injektionsstället och embolia cutis medicamentosa, även känt som Nicolaus syndrom (särskilt efter oavsiktlig subkutan administrering). Lämplig nål ska väljas och lämplig injektionsteknik bör följas vid intramuskulär administrering av diklofenak (se avsnitt [4.2 och/eller 6.6, beroende på vad som är lämpligt]).

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet "Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället", med "ingen känd frekvens":

Embolia cutis medicamentosa (Nicolaus syndrom)

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart med läkare om du lägger märke till följande:

Reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, svullnad, hårda knölar, sår och blåmärken på injektionsstället. Huden och de underliggande vävnaderna runt injektionsstället kan svartna och dö som en följd av detta och läka med ärrbildning, även kallat Nicolaus syndrom,

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	juni 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 augusti 2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 oktober 2022