

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) diklofenaku (systémové lékové formy) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě dostupných údajů o užívání diklofenaku (systémové lékové formy) po 20. týdnu těhotenství a riziku renální dysfunkce, oligohydrámie a neonatálního poškození ledvin uvedených v literatuře a ve spontánních hlášeních, zahrnujících v některých případech i blízkou časovou souvislost, pozitivní dechallenge a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku je výbor PRAC toho názoru, že příčinná souvislost mezi užíváním diklofenaku (systémové lékové formy) po 20. týdnu těhotenství a rizikem renální dysfunkce, oligohydrámie a neonatálního poškození ledvin je přinejmenším opodstatněně možná. Výbor PRAC dospěl k závěru, že pokud u přípravků obsahujících systémové lékové formy diklofenaku nejsou v informacích o přípravku podobné nebo přesnější informace týkající se použití během těhotenství již uvedeny, je třeba je odpovídajícím způsobem doplnit.

Na základě dostupných údajů z literatury a spontánních hlášení o Nicolauově syndromu, včetně 5 případů s blízkou časovou souvislostí, pozitivní dechallenge a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku, považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi intramuskulární lékovou formou diklofenaku a Nicolauovým syndromem přinejmenším za opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že pokud u přípravků obsahujících intramuskulární lékové formy diklofenaku nejsou v informacích o přípravku podobné informace týkající se použití při Nicolauově syndromu již uvedeny, je třeba je odpovídajícím způsobem doplnit.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se diklofenaku (systémové lékové formy) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diklofenak (systémové lékové formy) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem diklofenaku (systémové lékové formy) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Všechny přípravky diklofenaku se systémovou lékovou formou

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Upozornění je třeba upravit následujícím způsobem:

Od 20. týdne těhotenství může užívání diklofenaku způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvín u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Během prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být diklofenak podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud diklofenak užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávky po co nejkratší dobu. **Po expozici diklofenaku po dobu několika dnů je od 20. gestačního týdne třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia. V případě nálezu oligohydramnia má být léčba diklofenakem ukončena.**

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a pulmonální hypertenzi);
- renální dysfunkci (viz výše);

matku a novorozence na konci gravidity:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je diklofenak během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat/používat>

Těhotenství, kojení a plodnost

- Neužívejte přípravek <x>, pokud jste v posledních 3 měsících těhotenství, protože by vašemu nenarozenému dítěti mohl ublížit nebo způsobit problémy při porodu. **Přípravek může vašemu nenarozenému dítěti způsobit problémy s ledvinami a se srdcem. Může ovlivnit intenzitu krvácení jak u vás, tak u vašeho dítěte, takže porod pak proběhne později nebo bude delší, než se očekávalo.** Neužívejte přípravek <x> během prvních 6 měsíců těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, **a nedoporučí vám to lékař.** Pokud léčbu potřebujete během tohoto období nebo v době, kdy se snažíte otěhotnět, <užívejte/používejte> co nejnižší dávky po co nejkratší dobu. **Od 20. týdne těhotenství může přípravek <X> v případě <užívání/používání>, které je delší než několik dní, způsobit nenarozenému dítěti problémy s ledvinami, což může vést ke snížení hladiny plodové vody, která dítě obklopuje (oligohydramnion). Pokud potřebujete léčbu delší než několik dní, lékař vám může doporučit další kontroly.**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Přípravky diklofenaku pro intramuskulární injekční podání

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění je třeba upravit následujícím způsobem:

Všeobecné

Pokyny pro intramuskulární injekční podání je třeba striktně dodržovat, aby se předešlo nežádoucím účinkům v místě aplikace. Ty mohou mít za následek svalovou slabost, svalovou paralýzu, hypestezii, **embolia cutis medicamentosa (Nicolauův syndrom)** a nekrózu v místě aplikace.

Upozornění je třeba upravit následujícím způsobem:

Reakce v místě aplikace

Po intramuskulárním podání diklofenaku byly hlášeny reakce v místě aplikace, včetně nekrózy v místě aplikace a embolia cutis medicamentosa, známé také jako Nicolauův syndrom (zejména po neúmyslném subkutánním podání). Během intramuskulárního podání diklofenaku je třeba dodržovat správný výběr jehly a injekční techniku (viz bod [4.2 a/nebo 6.6 podle potřeby]).

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do třídy orgánových systémů „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ s frekvencí „není známo“:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolauův syndrom)

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Okamžitě informujte lékaře, pokud zaznamenáte:

Reakci v místě vpichu včetně bolesti v místě vpichu, zarudnutí, otoku, zatvrdliny, boláku a podlitiny. Tato reakce se může zhoršovat do zčernání a odumření kůže a podkoží kolem místa vpichu injekce, které se hojí jizvami. Tento stav je také znám jako Nicolauův syndrom.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	7. srpna 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. října 2022