



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 May 2015
EMA/474641/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance(s): diclofenac (systemic formulations)

Procedure No.: PSUSA/00001048/201509



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for diclofenac (systemic formulations), the scientific conclusions are as follows:

A publication reporting the results of a national register of approximately 60,000 patients with a first myocardial infarction and taking concomitant NSAIDs and anticoagulants found an increased risk of bleeding with NSAID treatment compared with no NSAID treatment (hazard ratio, 2.02 [95% CI, 1.81-2.26]) (Olsen, 2015). Therefore the PRAC considered that the wording currently included in the product information that isolated reports of an increased risk of haemorrhage during concomitant treatment with diclofenac and anticoagulant should be updated in line with this recent data.

One of the MAHs reviewed all cases of ischaemic colitis: a total of 23 were retrieved in its safety database. In 10 of those cases a causal association with diclofenac could not be excluded considering plausible temporal association (6), healthcare professional reported diagnosis of NSAIDs induced ischaemic colitis with plausible temporal association (3) and positive dechallenge (1). Therefore the PRAC considered relevant to include this adverse reaction in the product information (PI).

In addition, a MAH reviewed cumulatively cases of necrotizing fasciitis and muscle weakness/paralysis/numbness. Respectively 23 cases and 205 events were retrieved in its safety database for intramuscular formulations. Most of the cases were due to intramuscular procedure complications. A publication reviewing case reports of a possible association between NSAIDs (including diclofenac) and serious infection especially necrotizing fasciitis identified 33 cases reports including 10 fatal cases. The authors hypothesised that NSAIDs may mask the signs of infection leading to delayed treatment or that NSAIDs were prescribed to treat what may have been the early signs of a necrotising soft tissue infection (Kahn, 1997). The PRAC concluded that there is plausible causal relation between the injection procedures and muscle weakness, muscle paralysis, hypoaesthesia and injection site necrosis, however a causal role of diclofenac cannot be confirmed. The PRAC considered that for intramuscular formulations injection site necrosis should be listed in the PI if not already included, together with a warning for physicians to strictly follow the instructions for intramuscular use in order to avoid the occurrence of those events.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing diclofenac (systemic formulations, excluding oromucosal solutions/sprays and mouthwash formulations), were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for diclofenac (systemic formulations) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing diclofenac (systemic formulations, excluding oromucosal solutions/sprays and mouthwash formulations) is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing diclofenac (systemic formulations, excluding oromucosal solutions/sprays and mouthwash formulations) are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)>

[Amendments for all systemic formulations (not applicable for oromucosal solutions/sprays and mouthwash formulations)]

Summary of Product Characteristics

- Section 4.5

[A word should be deleted from a paragraph as follows (the paragraph should be added in full if not already included)]

Anticoagulants and anti-platelet agents: Caution is recommended since concomitant administration could increase the risk of bleeding. Although clinical investigations do not appear to indicate that diclofenac affects the action of anticoagulants, there are ~~isolated~~ reports of an increased risk of haemorrhage in patients receiving diclofenac and anticoagulants concomitantly. Close monitoring of such patients is therefore recommended.

- Section 4.8

[The following adverse reaction should be added under the SOC "Gastrointestinal disorders" with a frequency not known]

Ischaemic colitis

Package Leaflet

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Some side effects can be serious

Stop using <product name> and tell your doctor straight away if you notice:

[A bullet should be added as follows]

- **Mild cramping and tenderness of the abdomen, starting shortly after the start of the treatment with <product name> and followed by rectal bleeding or bloody diarrhoea usually within 24 hours of the onset of abdominal pain (frequency not known, cannot be estimated from the available data).**

[Amendments for intramuscular injection formulations only]

Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

[A warning should be added as follows]

The instructions for intramuscular injection should be strictly followed in order to avoid adverse events at the injection site, which may result in muscle weakness, muscle paralysis, hypoaesthesia and injection site necrosis.

- Section 4.8

[The following adverse reaction should be added under the SOC "Infection and infestations" with a frequency not known]

Injection site necrosis

Package Leaflet

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

[The following adverse reaction should be added with a frequency not known]

- **Tissue damage at the injection site.**

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	May 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	9 July 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	7 September 2016

APPENDIX I

**CMDh detailed explanation of the scientific grounds for the differences with
the PRAC recommendation**

CMDh detailed explanation of the scientific grounds for the differences with the PRAC recommendation

Points of differences with the PRAC recommendation and scientific rationale of the CMDh position

Based on the review of data on safety and efficacy by the Lead Member State and taking into account any comments provided by the PRAC, the PRAC considered by consensus that the risk-benefit balance of medicinal products containing the active substance diclofenac (systemic formulations excluding oromucosal solutions/sprays and mouthwash formulations) remains unchanged but recommended that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied as follows:

Update of sections 4.5 and 4.8 of the SmPC to update information on interaction with anticoagulants and to add the adverse reaction ischaemic colitis with a frequency not known. In addition, for intramuscular formulations only, update of sections 4.4 and 4.8 to add a warning regarding the risks of injection site necrosis and muscle weakness in case of incorrect administration. The package leaflet is updated accordingly.

Grounds for differences with the PRAC recommendation

The CMDh considered that the frequency (not known) of the symptoms corresponding to ischaemic colitis should be listed in section 4 of the package leaflet, in line with the information being included in the Summary of Product Characteristics.

Taking into account the PRAC recommendation, the CMDh is of the opinion that the risk-benefit balance of medicinal products containing the active substance diclofenac (systemic formulations, excluding oromucosal solutions/sprays and mouthwash formulations) remains unchanged but recommends by consensus that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied as follows:

Update of section 4 of the package leaflet to add the frequency (not known) to the description of the symptoms corresponding ischaemic colitis, in line with the changes being introduced to the Summary of Product Characteristics.

[Amendments for all systemic formulations (not applicable for oromucosal solutions/sprays and mouthwash formulations)]

Package Leaflet

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Some side effects can be serious

Stop using <product name> and tell your doctor straight away if you notice:

[A bullet should be added as follows]

- **Mild cramping and tenderness of the abdomen, starting shortly after the start of the treatment with <product name> and followed by rectal bleeding or bloody diarrhoea usually within 24 hours of the onset of abdominal pain (frequency not known, cannot be estimated from the available data).**

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за диклофенак (лекарствени форми за системно приложение) научните заключения са, както следва:

В публикация, в която се съобщават резултатите от национален регистър на приблизително 60 000 пациенти с първи миокарден инфаркт, приемащи едновременно НСПВС и антикоагуланти, е установен повишен риск от кървене при пациентите на лечение с НСПВС в сравнение с тези, които не приемат НСПВС (коефициент на риск 2,02 [95% CI, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). По тази причина PRAC счита, че текстът, включен понастоящем в продуктовата информация относно изолирани съобщения за повишен риск от хеморагия по време на едновременно лечение с диклофенак и антикоагулант, трябва да бъде актуализиран в съответствие с тези последни данни.

Един от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) е направил преглед на всички случаи на исхемичен колит: от неговата база данни за безопасност са извадени общо 23 случая. В 10 от тях не може да бъде изключена причинно-следствена връзка с диклофенак, като се имат предвид вероятната времева връзка (6), поставената от медицински специалист диагноза исхемичен колит, причинен от НСПВС, с вероятна времева връзка (3) и отшумяване на реакцията след прекратяване на лечението (1). Поради това PRAC счита за уместно да се добави тази нежелана реакция в продуктовата информация.

В допълнение, един ПРУ е разгледал кумулативно случаи на некротизиращ фасциит и мускулна слабост/парализа/изтръпване. От неговата база данни за безопасност за лекарствените форми за интрамускулно приложение са извадени съответно 23 случая и 205 събития. Повечето от случаите са следствие на усложнения от интрамускулното приложение. В публикация, в която се разглеждат съобщения за случаи с възможна връзка между НСПВС (включително диклофенак) и сериозна инфекция, особено некротизиращ фасциит, са установени 33 съобщения за случаи, от които 10 са летални. Авторите изказват хипотезата, че НСПВС могат да маскират признаците на инфекция, което води до забавяне на лечението, или че НСПВС са били предписани за лечение на признаци, които биха могли да бъдат ранни симптоми на некротизираща инфекция на меките тъкани (Kahn, 1997). PRAC заключава, че има вероятна причинно-следствена връзка между инжекционните процедури и мускулната слабост, мускулната парализа, хипестезията и некрозата на мястото на инжектиране, но не може да бъде потвърдена ролята на диклофенак като причина. PRAC счита, че некрозата на мястото на инжектиране при лекарствените форми за интрамускулно приложение трябва да бъде включена в ПИ, в случай че не е, както и предупреждение за лекарите относно точно спазване на инструкциите за интрамускулно приложение, за да се избегне настъпването на такива събития.

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение, с изключение на разтвори/спрейове за устна лигавица и състави за промивка за уста) са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за диклофенак (лекарствени форми за системно приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) диклофенак (лекарствени форми за системно приложение), с изключение на разтвори/спрейове

за устна лигавица и състави за промивка за уста), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение, с изключение на разтвори/спрейове за устна лигавица и състави за промивка за уста), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация за лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

[Изменения за всички лекарствени форми за системно приложение (неприложимо за разтвори/спрейове за устна лигавица и състави за промивка за уста)]

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

[Една дума трябва да бъде изтрита от един параграф, както следва (целият параграф трябва да бъде добавен, ако не е включен)]

Антикоагуланти и антитромбоцитни средства: Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременно приложение може да повиши риска от кървене. Въпреки че клиничните изследвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има ~~изолирани~~ съобщения за повишен риск от кръвоизлив при пациенти, които получават едновременно диклофенак и антикоагуланти. По тази причина се препоръчва внимателно наблюдение на такива пациенти.

- Точка 4.8

[Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Стомашно-чревни нарушения“ с неизвестна честота]

Исхемичен колит

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Спрете да използвате <име на продукта> и уведомете веднага Вашия лекар, ако забележите:

[Трябва да се включи подточка, както следва]

- **Леки спазми и болезненост в корема, започващи скоро след началото на лечението с <име на продукта> и последвани от ректално кървене или кървава диария, обикновено в рамките на 24 часа от появата на коремната болка (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка).**

[Изменения само за лекарствените форми за интрамускулно приложение]

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

[Трябва да се включи предупреждение, както следва]

Инструкциите за интрамускулна инжекция трябва да се спазват точно, за да се избегнат нежелани реакции на мястото на инжектиране, които могат да доведат до мускулна слабост, мускулна парализа, хипестезия и некроза на мястото на инжектиране.

- Точка 4.8

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК „Инфекции и инфестации“ с неизвестна честота]

Некроза на мястото на инжектиране

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с неизвестна честота]

- **Тъканна увреда на мястото на инжектиране.**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	май 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	9 юли 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	7 септември 2016 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**Подробно обяснение от CMDh на научните основания за разликите
спрямо препоръката на PRAC**

Подробно обяснение от CMDh на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC

Различия спрямо препоръката на PRAC и научни основания за становището на CMDh

Въз основа на прегледа на данните за безопасност и ефикасност от водещата държава членка и предвид коментарите на PRAC, PRAC прие с консенсус, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество диклофенак (лекарствени форми за системно приложение, с изключение на разтвори/спрейове за устна лигавица и състави за промивка за уста), остава непроменено, но препоръчва условията на разрешението(ята) за употреба да бъдат променени, както следва:

Актуализация на точки 4.5 и 4.8 от кратката характеристика на продукта с цел актуализиране на информацията за взаимодействие с антикоагуланти и добавяне на нежеланата реакция исхемичен колит с неизвестна честота. В допълнение, само за лекарствените форми за интрамускулно приложение, актуализация на точки 4.4 и 4.8 с цел добавяне на предупреждение относно рисковете от некроза на мястото на инжектиране и мускулна слабост при неправилно приложение. Листовката е съответно актуализирана.

Основания за различията спрямо препоръката на PRAC

CMDh счита, че честотата (с неизвестна честота) на симптомите, съответстващи на исхемичен колит, трябва да бъде включена в точка 4 на листовката в съответствие с информацията, която се включва в кратката характеристика на продукта.

Предвид препоръката на PRAC, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество диклофенак (лекарствени форми за системно приложение, с изключение на разтвори/спрейове за устна лигавица и състави за промивка за уста) остава непроменено, но препоръчва с консенсус промяна на условията на разрешението(ята) за употреба, както следва:

Актуализация на точка 4 на листовката с цел добавяне на честотата (с неизвестна честота) към описанието на симптомите, съответстващи на исхемичен колит, в съответствие с промените в кратката характеристика на продукта.

[Изменения за всички лекарствени форми за системно приложение (не се отнася за разтвори/спрейове за устна лигавица и състави за промивка на уста)]

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Спрете да използвате <име на продукта> и уведомете веднага Вашия лекар, ако забележите:

[Трябва да се включи подточка, както следва]

- Леки спазми и болезненост в корема, започващи скоро след началото на лечението с <име на продукта> и последвани от ректално кървене или кървава диария, обикновено в рамките на 24 часа от появата на коремната болка (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) diklofenaku (přípravky pro systémové použití) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Z publikace popisující výsledky z národního registru u přibližně 60 000 pacientů s prvním infarktem myokardu, kteří užívali NSAID současně s antikoagulancii, vyplývá, že pacienti léčení NSAID trpí zvýšeným rizikem krvácení ve srovnání s pacienty, kteří NSAID neužívali (poměr rizik 2,02 [95 % CI, 1,81–2,26]) (Olsen, 2015). Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že znění textu o ojedinělých hlášeních zvýšeného rizika krvácení při souběžné léčbě diklofenakem a antikoagulancii, které je v současné době uvedeno v informacích o přípravku, by mělo být v souladu s těmito nejnovějšími údaji aktualizováno.

Jeden z držitelů rozhodnutí o registraci přezkoumal všechny případy ischemické kolitidy ve své databázi: celkem se jednalo o 23 případů. U 10 z těchto případů nelze vyloučit příčinnou souvislost s užíváním diklofenaku s ohledem na pravděpodobnou časovou souvislost (6 případů z 10), ve třech případech z deseti zdravotník nahlásil přímo ischemickou kolitidu vyvolanou NSAID včetně pravděpodobné časové souvislosti a v jednom případě z deseti se problém upravil po vysazení přípravku. Proto výbor PRAC považoval za vhodné zahrnout tento nežádoucí účinek do informací o přípravku.

Jeden z držitelů rozhodnutí o registraci souhrnně přezkoumal případy nekrotizující fascitidy a svalové slabosti/paralýzy/znecitlivění ve své databázi. Pro intramuskulární přípravky bylo nalezeno 23 případů nekrotizující fascitidy a 205 reakcí svalové slabosti/paralýzy/znecitlivění. Většina případů nastala v důsledku komplikací intramuskulárního podání. Publikace, která zkoumala případy s podezřením na souvislost mezi NSAID (včetně diklofenaku) a závažnou infekcí, zejména nekrotizující fascitidou,, identifikovala 33 nahlášených případů včetně 10 smrtelných. Autoři předpokládali, že NSAID mohou zastírat příznaky infekce, což vedlo k opoždění léčby, nebo že NSAID byly předepsány k léčbě onemocnění, které mohlo být časnou známkou nekrotizující infekce měkkých tkání (Kahn, 1997). Výbor PRAC dospěl k závěru, že existuje pravděpodobná příčinná souvislost mezi injekčním podáním a svalovou slabostí, svalovou paralýzou, hypestézií a nekrózou v místě vpichu, nicméně kauzální roli diklofenaku potvrdit nelze. Výbor PRAC dospěl k závěru, že pokud tomu tak dosud není, měla by v informacích o přípravku pro intramuskulární přípravky být uvedena nekróza v místě vpichu spolu s upozorněním pro lékaře, aby bedlivě dodržovali pokyny k intramuskulárnímu podání s cílem zabránit vzniku těchto příhod.

Výbor PRAC proto s přihlédnutím k údajům uvedeným v přezkoumávaných zprávách PSUR dospěl k závěru, že změny informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících diklofenak (přípravky pro systémové použití kromě orálních roztoků/sprejů a přípravků k výplachu úst) jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se diklofenaku (přípravky pro systémové použití) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících diklofenak (přípravky pro systémové použití kromě orálních roztoků/sprejů a přípravků k výplachu úst) 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 (přípravky pro systémové použití kromě orálních

roztoků/sprejů a přípravků k výplachu úst) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

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 ~~přeskrtnutý~~)

[Změny pro všechny přípravky pro systémové použití (neuplatňuje se u orálních roztoků/sprejů a přípravků k výplachu úst)]

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

[Z odstavce má být takto vyňato slovo (uvedený odstavec má být přidán v plném znění, pokud již není součástí tohoto bodu)]

Antikoagulancia a antiagregancia: Při souběžném podávání se doporučuje opatrnost, protože současné podávání může zvýšit riziko krvácení. I když klinická vyšetření nenaznačují, že by diklofenak ovlivňoval účinek antikoagulancií, existují ~~ejedinělá~~ hlášení o zvýšeném riziku krvácení u pacientů léčených současně diklofenakem a antikoagulancii. Doporučuje se proto pečlivé monitorování těchto pacientů.

- Bod 4.8

[Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ má být doplněn následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“]

Ischemická kolitida

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.

Ihned přestaňte <název přípravku> užívat a informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte:

[Je třeba přidat tento bod]

- **Mírné křeče a bolestivost břicha začínající krátce po zahájení léčby <název přípravku>, po kterých se následně objeví krvácení z konečníku nebo krvavý průjem, a to obvykle během 24 hodin od rozvoje bolesti břicha (frekvence není známa, z dostupných údajů nelze určit).**

[Změny pouze pro přípravky pro intramuskulární injekční podání]

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

[Je třeba přidat toto upozornění]

Je nutné striktně dodržovat pokyny pro podání intramuskulární injekce, aby se předešlo nežádoucím příhodám v místě vpichu, které mohou mít za následek svalovou slabost, svalovou paralýzu, hypestézii a nekrózu v místě vpichu.

- Bod 4.8

[Do třídy orgánových systémů „Infekce a infestace“ má být doplněn následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“]

Nekróza v místě vpichu

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

[Má být doplněn následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“]

- **Poškození tkáně v místě vpichu injekce**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v květnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. července 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	7. září 2016

DODATEK I

**Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení
výboru PRAC skupinou CMDh**

Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC skupinou CMDh

Jednotlivé rozdíly mezi doporučením výboru PRAC a vědeckým zdůvodněním skupiny CMDh

Na základě vyhodnocení údajů o bezpečnosti a účinnosti vedoucím členským státem a zohlednění všech připomínek předložených výborem PRAC dospěl výbor PRAC formou konsenzu k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku diklofenak (přípravky pro systémové použití kromě orálních roztoků/sprejů a přípravků k výplachu úst) zůstává nezměněný, ale doporučil, aby byly podmínky rozhodnutí o registraci/registracích pozměněny následovně:

Aktualizace bodů 4.5 a 4.8 v souhrnu údajů o přípravku ve smyslu aktualizace informací o interakci s antikoagulancii a zařazení nežádoucí příhody „ischemická kolitida“ s frekvencí „není známo“. Kromě toho pouze pro intramuskulární formulace aktualizace bodů 4.4 a 4.8 ve smyslu zařazení upozornění o riziku rozvoje nekrózy a svalové slabosti v místě vpichu v případě nesprávného podání. V příbalové informaci byly provedeny odpovídající úpravy.

Zdůvodnění rozdílů oproti doporučením výboru PRAC

Skupina CMDh dospěla k závěru, že frekvence (není známo) příznaků odpovídajících ischemické kolitidě by měla být uvedena v bodu 4 příbalové informace, a to v souladu s informacemi, které se tímto doplňují do souhrnu údajů o přípravku.

S ohledem na doporučení výboru PRAC skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diklofenak (přípravky pro systémové použití kromě orálních roztoků/sprejů a přípravků k výplachu úst) zůstává nezměněný, ale na základě konsenzu doporučuje pozměnit podmínky rozhodnutí o registraci/registracích takto:

Aktualizovat bod 4 příbalové informace ve smyslu přidání frekvence (není známo) k popisu příznaků odpovídajících ischemické kolitidě, a to v souladu se změnami, které se zavádějí do souhrnu údajů o přípravku.

[Změny pro všechny přípravky pro systémové použití (neuplatňuje se u orálních roztoků/sprejů a přípravků k výplachu úst)]

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.

Ihned přestaňte <název přípravku> užívat a informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte:

[Je třeba přidat tento bod]

- **Mírné křeče a bolestivost břicha začínající krátce po zahájení léčby <název přípravku>, po kterých se následně objeví krvácení z konečníku nebo krvavý průjem, a to obvykle**

během 24 hodin od rozvoje bolesti břicha (frekvence není známa, z dostupných údajů nelze určit).

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for diclofenac (systemiske formuleringer) blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

I en publikation, der rapporterer resultaterne fra et nationalt register med ca. 60 000 patienter med et første hjerteanfald (myokardieinfarkt), som samtidig tog NSAID'er og antikoagulantia, nævnes det, at der er en øget risiko for blødning med NSAID-behandling sammenlignet med ingen NSAID-behandling (risikoforhold 2,02 [95 % CI, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). PRAC er derfor af den mening, at den aktuelle ordlyd i produktinformationen om isolerede rapporter om en øget blødningsrisiko under samtidig behandling med diclofenac og antikoagulans skal opdateres i henhold til disse nye data.

En af indehaverne af markedsføringstilladelsen gennemgik alle tilfældene: der blev fundet i alt 23 i virksomhedens sikkerhedsdatabase. I 10 af disse tilfælde kunne en kausal sammenhæng med diclofenac ikke udelukkes, når den sandsynlige midlertidige forbindelse blev taget i betragtning (6), sundhedsprofessionelle rapporterede, at diagnosen af NSAID'er inducerede iskæmisk colitis med sandsynlig midlertidig forbindelse (3) og positiv indstilling af behandlingen (1). PRAC er derfor af den mening, at det er relevant at inkludere denne bivirkning i produktinformationen (PI).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemgik også en gruppe sager med nekrotiserende fasciitis og muskelsvaghed/-lammelse/-følelsesløshed. Der blev fundet hhv. 23 tilfælde og 205 hændelser i virksomhedens sikkerhedsdatabase mht. intramuskulære formuleringer. De fleste tilfælde skyldtes komplikationer ved den intramuskulære procedure. I en publikation, hvor sagsrapporter om en mulig forbindelse mellem NSAID'er (herunder diclofenac) og alvorlig infektion, især nekrotiserende fasciitis, blev gennemgået, blev der identificeret 33 sagsrapporter, der inkluderede 10 dødsfald. Forfatterne antog, at NSAID'er kan sløre tegn på infektion, hvilket fører til forsinket behandling, eller at der blev ordineret NSAID'er til behandling af hvad der muligvis var tidlige tegn på en infektion i nekrotiserende blødt væv (Kahn, 1997). PRAC konkluderede, at der er en sandsynlig kausal sammenhæng mellem injektionsprocedurerne og muskelsvaghed, muskellammelse, hypoæstesi og nekrose på injektionsstedet. En kausal rolle for diclofenac kan dog ikke bekræftes. PRAC er af den mening, at der for intramuskulære formuleringer skal angives nekrose på injektionsstedet i produktinformationen, hvis ikke allerede inkluderet, sammen med en advarsel om, at lægerne nøje skal følge anvisningerne for intramuskulær brug for at undgå forekomsten af disse hændelser.

På baggrund af de data der er fremlagt i den(de) gennemgåede PSUR(er), fandt PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler, der indeholder diclofenac (systemiske formuleringer, undtaget mundhulevæske, opløsnings-/mundhulespray, opløsnings- og mundskyllevæske, opløsningsformuleringer).

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for diclofenac (systemiske formuleringer) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder diclofenac (systemiske formuleringer, undtaget mundhulevæske, opløsnings-/mundhulespray, opløsnings- og mundskyllevæske, opløsningsformuleringer) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler, der indeholder diclofenac (systemiske formuleringer, undtaget mundhulevæske, opløsnings-/mundhulespray, opløsnings- og mundskyllevæske, opløsningsformuleringer) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at

markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

[Ændringer for alle systemiske formuleringer (undtagen mundhulevæske, opløsnings-/mundhulespray, opløsnings- og mundskyllevæske, opløsningsformuleringer)]

Produktresumé

- Afsnit 4.5

[Der skal slettes et ord fra et punkt som følger (punktet skal inkluderes i sin helhed, hvis det ikke allerede er inkluderet)]

Antikoagulantia og trombocythæmmende midler: Forsigtighed anbefales, da samtidig administration kan øge risikoen for blødning. Selvom kliniske undersøgelser ikke ser ud til at indikere at diclofenac påvirker effekten af antikoagulantia, er der set ~~isolerede~~ tilfælde af en øget risiko for blødning hos patienter i samtidig behandling med diclofenac og antikoagulantia. Tæt overvågning af disse patienter anbefales.

- Afsnit 4.8

[Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen "Mave-tarm-kanalen" med hyppigheden ikke kendt]

Iskæmisk colitis

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Stop med at bruge <produktnavn>, og søg lægehjælp omgående, hvis du oplever nogle af følgende:

[Der skal tilføjes et punkt som følger]

- Milde mavekramper og ømhed i maven, der starter kort efter start på behandling med <produktnavn> og fortsætter med blødning fra endetarmen eller blodig diarré, almindeligvis inden for 24 timer efter mavesmerternes opståen (hyppigheden ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

[Ændringerne gælder kun formuleringer til intramuskulær injektion]

Produktresumé

- Afsnit 4.4

[Der bør tilføjes en advarsel som følger]

Anvisningerne i intramuskulær injektion skal følges nøje for at undgå utilsigtede hændelser på injektionsstedet, hvilket kan resultere i muskelsvagthed, muskellammelse, hypoæstesi og nekrose på injektionsstedet.

- Afsnit 4.8

[Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen "Infektioner og parasitære sygdomme" med hyppigheden ikke kendt]

Nekrose på injektionsstedet

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

[Følgende bivirkning skal tilføjes med hyppigheden ikke kendt]

- **Vævsskade på injektionsstedet**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde maj 2016
Oversættelser af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	9. juli 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	7. september 2016

BILAG I

CMDh's detaljerede redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CMDh's detaljerede redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Punkter, hvor der er afvigelser mellem PRAC's anbefaling og det videnskabelige rationale for CMDh's standpunkt

På baggrund af den ledende medlemsstats gennemgang af sikkerheds- og virkningsdata og under hensyntagen til eventuelle bemærkninger fra PRAC, er PRAC ved konsensus af den mening, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder diclofenac (systemiske formuleringer, undtaget mundhulevæske, opløsnings-/mundhulespray, opløsnings- og mundskyllevæske, opløsningsformuleringer), forbliver uændret, men anbefalede at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres som følger:

Opdatering af afsnit 4.5 og 4.8 i produktresuméet for at opdatere oplysninger om interaktion med antikoagulantia og for at tilføje bivirkningen iskæmisk colitis med en hyppighed som ikke er kendt. Derudover skal afsnit 4.4 og 4.8 opdateres i informationen for intramuskulære formuleringer for at tilføje en advarsel om risikoen for nekrose på injektionsstedet og muskelsvaghed i tilfælde af ukorrekt administration. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

Begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CMDh er af den mening, at hyppigheden (ikke kendt) af symptomerne, der svarer til iskæmisk colitis, skal angives i afsnit 4 i indlægssedlen i henhold til de oplysninger, der nu inkluderes i produktresuméet.

Under hensyntagen til PRAC's anbefaling er CMDh af den opfattelse at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof diclofenac (systemiske formuleringer, undtaget mundhulevæske, opløsnings-/mundhulespray, opløsnings- og mundskyllevæske, opløsningsformuleringer), forbliver uændret, men anbefaler ved konsensus, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres som følger:

Opdatering af afsnit 4 i indlægssedlen for at tilføje hyppigheden (ikke kendt) til beskrivelsen af symptomerne, der svarer til iskæmisk colitis, i henhold til de ændringer, der nu indføres i produktresuméet.

[Ændringer for alle systemiske formuleringer (undtagen mundhulevæske, opløsnings-/mundhulespray, opløsnings- og mundskyllevæske, opløsningsformuleringer)]

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Stop med at bruge <produktnavn>, og søg lægehjælp omgående, hvis du oplever nogle af følgende:

[Der skal tilføjes et punkt som følger]

- Milde mavekramper og ømhed i maven, der starter kort efter start på behandling med <produkt navn> og fortsætter med blødning fra endetarmen eller blodig diarré, almindeligvis inden for 24 timer efter mavesmerternes opståen (hyppigheden ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Diclofenac (systemische Formulierungen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In einer Publikation der Ergebnisse eines nationalen Registers von etwa 60 000 Patienten mit einem ersten Myokardinfarkt, die gleichzeitig NSAR und Antikoagulanzen anwendeten, wurde bei Patienten, die NSAR einnahmen, ein höheres Blutungsrisiko festgestellt als bei Patienten, die keine NSAR einnahmen (Hazard-Ratio: 2,02 [95%-KI: 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Daher war der PRAC der Ansicht, dass der aktuelle Wortlaut der Produktinformationen hinsichtlich sporadischer Berichte über ein erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Behandlung mit Diclofenac und Antikoagulanzen gemäß diesen neuen Daten aktualisiert werden sollte.

Einer der Zulassungsinhaber überprüfte alle Fälle von ischämischer Kolitis: Insgesamt 23 wurden in seiner Sicherheitsdatenbank gefunden. Bei 10 dieser Fälle konnte ein kausaler Zusammenhang mit Diclofenac nicht ausgeschlossen werden, wobei ein plausibles zeitliches Zusammentreffen (6), die von Ärzten gestellte Diagnose von NSAR-induzierter ischämischer Kolitis mit plausiblen zeitlichem Zusammentreffen (3) und eine positive Dechallenge (1) berücksichtigt wurden. Daher hielt es der PRAC für relevant, diese Nebenwirkung in die Produktinformationen (PI) aufzunehmen.

Darüber hinaus überprüfte ein Zulassungsinhaber kumulativ Fälle von nekrotisierender Faszitis und Muskelschwäche/Muskellähmung/Taubheit. Dreiundzwanzig Fälle und 205 Ereignisse im Zusammenhang mit intramuskulären Formulierungen wurden in seiner Sicherheitsdatenbank gefunden. Die meisten Fälle gingen auf Komplikationen durch das intramuskuläre Verfahren zurück. In einem veröffentlichten Übersichtsartikel mit Fallberichten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen NSAR (einschließlich Diclofenac) und schweren Infektionen, insbesondere nekrotisierender Faszitis, wurden 33 Fälle identifiziert, von denen 10 tödlich ausgingen. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass NSAR die Anzeichen einer Infektion verschleiern und damit zu einer Verzögerung der Behandlung führen könnten oder dass NSAR zur Behandlung von Symptomen verschrieben wurden, die die frühen Anzeichen einer nekrotisierenden Weichgewebeerkrankung darstellten (Kahn, 1997). Der PRAC zog den Schluss, dass zwischen den Injektionsverfahren und der Muskelschwäche, Muskellähmung, Hypoästhesie und der Nekrose an der Injektionsstelle ein plausibler kausaler Zusammenhang besteht, eine ursächliche Rolle von Diclofenac ließ sich jedoch nicht bestätigen. Der PRAC argumentierte, dass für intramuskuläre Formulierungen die Nekrosen an der Injektionsstelle in die PI aufgenommen werden sollten (falls nicht bereits enthalten), zusammen mit einem Warnhinweis für Ärzte, die Anweisungen für die intramuskuläre Anwendung strikt zu befolgen, um das Auftreten solcher Ereignisse zu vermeiden.

Daher war der PRAC angesichts der im Zuge der PSUR-Bewertungsverfahren vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Diclofenac enthalten (systemische Formulierungen, ausgenommen Lösungen/Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle sowie Mundspülungen), erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Diclofenac (systemische Formulierungen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Diclofenac enthält/enhalten (systemische Formulierungen, ausgenommen Lösungen/Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle sowie Mundspülungen), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Diclofenac enthalten (systemische Formulierungen, ausgenommen Lösungen/Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle sowie Mundspülungen), derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformationen des / der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

[Änderungen für alle systemischen Formulierungen (gelten nicht für Lösungen/Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle sowie Mundspülungen)]

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

[Aus einem Absatz sollte ein Wort wie folgt gestrichen werden. (Der Absatz sollte vollständig eingefügt werden, wenn er nicht bereits enthalten ist.)]

Antikoagulanzen und thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe: Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann. Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzen beeinflusst, es gibt jedoch ~~sporadische~~ Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzen erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

- Abschnitt 4.8

[Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:]

Ischämische Kolitis

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Beenden Sie die Anwendung von <Arzneimittelname> und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes beobachten:

[Folgender Punkt sollte hinzugefügt werden:]

- **Leichte Krämpfe und Schmerzempfindlichkeit im Bauch, die kurz nach Beginn der Behandlung mit <Arzneimittelname> auftreten, gefolgt von rektalen Blutungen oder blutigem Durchfall, in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Bauchschmerzen (Häufigkeit nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).**

[Änderungen nur für Formulierungen zur intramuskulären Injektion:]

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

[Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:]

Die Anweisungen für die intramuskuläre Injektion sollten strikt befolgt werden, um unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die zu Muskelschwäche, Muskellähmung, Hypoästhesie und Nekrose an der Injektionsstelle führen können, zu vermeiden.

- Abschnitt 4.8

[Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:]

Nekrose an der Injektionsstelle

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

[Die folgende Nebenwirkung ist mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:]

- **Gewebeschäden an der Injektionsstelle**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	9. Juli 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. September 2016

ANHANG I

**Detaillierte Erläuterung der CMDh der wissenschaftlichen Gründe für die
Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Detaillierte Erläuterung der CMDh der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Abweichungen von der Empfehlung des PRAC und wissenschaftliche Begründung für die Position der CMDh

Auf Grundlage der Prüfung der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit durch den federführenden Mitgliedstaat und unter Berücksichtigung von Anmerkungen des PRAC kam der PRAC im Konsens zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Arzneimittel, die den Wirkstoff Diclofenac enthalten (systemische Formulierungen, ausgenommen Lösungen/Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle sowie Mundspülungen), unverändert bleibt, empfahl jedoch, dass die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen wie folgt geändert werden sollten:

Aktualisierung der Abschnitte 4.5 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um die Informationen zu Wechselwirkungen mit Antikoagulanzen auf den aktuellen Stand zu bringen und um die Nebenwirkung ischämische Kolitis mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen. Des Weiteren, nur für intramuskuläre Formulierungen, Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.8, um einen Warnhinweis in Bezug auf das Risiko für Nekrose an der Injektionsstelle und Muskelschwäche nach falscher Verabreichung hinzuzufügen. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu ändern.

Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Die CMDh war der Ansicht, dass die Häufigkeit („nicht bekannt“) der Symptome, die einer ischämischen Kolitis entsprechen, gemäß den in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmenden Informationen, in Abschnitt 4 der Packungsbeilage aufgelistet werden sollte.

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Arzneimittel, die den Wirkstoff Diclofenac enthalten (systemische Formulierungen, ausgenommen Lösungen/Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle sowie Mundspülungen), unverändert bleibt, empfiehlt jedoch im Konsens, dass die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen wie folgt geändert werden sollten:

Aktualisierung von Abschnitt 4 der Packungsbeilage, um gemäß den in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmenden Informationen die Häufigkeit („nicht bekannt“) zur Beschreibung der Symptome, die einer ischämischen Kolitis entsprechen, hinzuzufügen.

[Änderungen für alle systemischen Formulierungen (gelten nicht für Lösungen/Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle sowie Mundspülungen)]

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Beenden Sie die Anwendung von <Arzneimittelname> und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes beobachten:

[Folgender Punkt sollte hinzugefügt werden:]

- Leichte Krämpfe und Schmerzempfindlichkeit im Bauch, die kurz nach Beginn der Behandlung mit <Arzneimittelname> auftreten, gefolgt von rektalen Blutungen oder blutigem Durchfall, in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Bauchschmerzen (Häufigkeit nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη δικλοφενάκη (συστηματικά σκευάσματα), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σε δημοσίευση σχετικά με τα αποτελέσματα εθνικού μητρώου περίπου 60.000 ασθενών με πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου που λάμβαναν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ και αντιπηκτικά, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ συγκριτικά με τη θεραπεία χωρίς ΜΣΑΦ (αναλογία κινδύνου, 2,02 [95% ΔΕ, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Ως εκ τούτου η PRAC έκρινε ότι η διατύπωση που περιλαμβάνεται επί του παρόντος στις πληροφορίες προϊόντος περί μεμονωμένων αναφορών αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με δικλοφενάκη και αντιπηκτικό πρέπει να επικαιροποιηθεί με βάση αυτά τα πρόσφατα δεδομένα.

Ένας από τους ΚΑΚ εξέτασε όλα τα περιστατικά ισχαιμικής κολίτιδας: συνολικά 23 περιστατικά προέρχονταν από τη βάση δεδομένων ασφαλείας του ιδίου. Σε 10 από αυτά τα περιστατικά δεν μπορούσε να αποκλειστεί η αιτιολογική σχέση με τη δικλοφενάκη λαμβάνοντας υπόψη την εύλογη χρονική συσχέτιση (6), την αναφερόμενη από επαγγελματίες υγείας διάγνωση επαγόμενης από ΜΣΑΦ ισχαιμικής κολίτιδας με εύλογη χρονική συσχέτιση (3) και την υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμάκου (1). Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε σκόπιμο να συμπεριλάβει αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια στις πληροφορίες προϊόντος (PI).

Επιπρόσθετα, ένας ΚΑΚ πραγματοποίησε σωρευτική εξέταση περιστατικών νεκρωτικής περιτονίτιδας και μυϊκής αδυναμίας/παράλυσης/αιμωδίας. Αντίστοιχα, 23 περιστατικά και 205 συμβάντα ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων ασφαλείας του ΚΑΚ για τα ενδομυϊκά σκευάσματα. Η πλειονότητα των περιστατικών οφειλόταν σε επιπλοκές της ενδομυϊκής διαδικασίας. Σε δημοσίευση στο πλαίσιο της οποίας εξετάστηκαν αναφορές περιστατικών με πιθανή συσχέτιση μεταξύ ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένης της δικλοφενάκης) και σοβαρής λοίμωξης, ειδικά νεκρωτικής περιτονίτιδας, εντοπίστηκαν 33 αναφορές περιστατικών, συμπεριλαμβανομένων 10 θανατηφόρων περιστατικών. Οι συντάκτες διατύπωσαν την υπόθεση ότι τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να καλύπτουν τα σημεία λοίμωξης οδηγώντας σε καθυστερημένη θεραπεία ή ότι συνταγογραφήθηκαν ΜΣΑΦ για την αντιμετώπιση σημείων που θα μπορούσαν να αποτελούν πρώιμα σημεία νεκρωτικής λοίμωξης των μαλακών μορίων (Kahn, 1997). Η PRAC συμπέρανε ότι υπάρχει εύλογη αιτιολογική σχέση μεταξύ των διαδικασιών ένεσης και της μυϊκής αδυναμίας, της μυϊκής παράλυσης, της υπαισθησίας και της νέκρωσης στο σημείο της ένεσης. Ωστόσο, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ο αιτιολογικός ρόλος της δικλοφενάκης. Η PRAC έκρινε ότι για τα ενδομυϊκά σκευάσματα η νέκρωση στο σημείο της ένεσης πρέπει, εφόσον δεν συμπεριλαμβάνεται ήδη, να παρατεθεί στις πληροφορίες προϊόντος μαζί με μια προειδοποίηση προς τους ιατρούς να ακολουθούν αυστηρά τις οδηγίες για την ενδομυϊκή χρήση προκειμένου να αποφεύγεται η εμφάνιση αυτών των συμβάντων.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικλοφενάκη (συστηματικά σκευάσματα, εξαιρουμένων των διαλυμάτων/εκνεφωμάτων για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και των σκευασμάτων για στοματικές πλύσεις).

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δικλοφενάκη (συστηματικά σκευάσματα), η CMDh κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δικλοφενάκη (συστηματικά σκευάσματα, εξαιρουμένων των διαλυμάτων/εκνεφωμάτων για χρήση στον

στοματικό βλεννογόνο και των σκευασμάτων για στοματικές πλύσεις) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν δικλοφενάκη (συστηματικά σκευάσματα, εξαιρουμένων των διαλυμάτων/εκνεφωμάτων για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και των σκευασμάτων για στοματικές πλύσεις) διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή) >

[Τροποποιήσεις για όλα τα συστηματικά σκευάσματα (δεν ισχύουν για τα διαλύματα/εκνεφώματα για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και τα σκευάσματα για στοματικές πλύσεις)]

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.5

[Μια λέξη πρέπει να διαγραφεί από μια παράγραφο ως ακολούθως (η παράγραφος πρέπει να προστεθεί ολόκληρη, αν δεν έχει συμπεριληφθεί ήδη)]

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες: Συνιστάται προσοχή καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Μολονότι οι κλινικές έρευνες δεν φαίνεται να υποδεικνύουν ότι η δικλοφενάκη επηρεάζει τη δράση των αντιπηκτικών, υπάρχουν ~~μεμονωμένες~~ αναφορές αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δικλοφενάκη και αντιπηκτικά. Ως εκ τούτου, συνιστάται στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

- Παράγραφος 4.8

[Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του γαστρεντερικού» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με ένδειξη συχνότητας Μη γνωστή]

Ισχαιμική κολίτιδα

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Διακόψτε τη χρήση του <ονομασία προϊόντος> και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε τα εξής:

[Πρέπει να προστεθεί μια κουκκίδα ως εξής]

- **Ήπιες κράμπες και ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα, που ξεκινούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας με το <ονομασία προϊόντος> και ακολουθούνται από αιμορραγία από το ορθό ή αιμορραγική διάρροια συνήθως εντός 24 ωρών από την έναρξη του κοιλιακού άλγους (μη γνωστή συχνότητα, δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).**

[Τροποποιήσεις μόνο για τα σκευάσματα ενδομυϊκής ένεσης]

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

[Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής]

Οι οδηγίες για την ενδομυϊκή ένεση πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά προκειμένου να αποφεύγονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο σημείο της ένεσης, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μυϊκή αδυναμία, μυϊκή παράλυση, υπαισθησία και νέκρωση στο σημείο της ένεσης.

- Παράγραφος 4.8

[Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με ένδειξη συχνότητας Μη γνωστή]

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

[Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί με ένδειξη συχνότητας Μη γνωστή]

- **Ιστική βλάβη στο σημείο της ένεσης.**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάιο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	9 Ιουλίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Σεπτεμβρίου 2016

ΠΡΟΣΑΡΤΗΜΑ Ι

**Λεπτομερής αιτιολόγηση της CMDh σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους
απόκλισης από τη σύσταση της PRAC**

Λεπτομερής αιτιολόγηση της CMDh σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Σημεία απόκλισης από τη σύσταση της PRAC και επιστημονικό σκεπτικό της θέσης της CMDh

Βάσει της ανασκόπησης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα που πραγματοποιήθηκε από το εισηγούμενο κράτος μέλος και λαμβάνοντας υπόψη τυχόν σχόλια που παρασχέθηκαν από την PRAC, η PRAC έκρινε ομόφωνα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία δικλοφενάκη (συστηματικά σκευάσματα, εξαιρουμένων των διαλυμάτων/εκνεφωμάτων για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και των σκευασμάτων για στοματικές πλύσεις) παραμένει αμετάβλητη, αλλά συνέστησε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας ως εξής:

Επικαιροποίηση των παραγράφων 4.5 και 4.8 της ΠΧΠ για την επικαιροποίηση των πληροφοριών σχετικά με την αλληλεπίδραση με αντιπηκτικά και προκειμένου να προστεθεί η ισχαιμική κολίτιδα ως ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνότητα Μη γνωστή. Επιπλέον, μόνο για τα ενδομυϊκά σκευάσματα, επικαιροποίηση των παραγράφων 4.4 και 4.8 προκειμένου να προστεθεί προειδοποίηση αναφορικά με τους κινδύνους νέκρωσης στο σημείο της ένεσης και μυϊκής αδυναμίας σε περίπτωση εσφαλμένης χορήγησης. Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται αντίστοιχα.

Λόγοι για τις αποκλίσεις από τη σύσταση της PRAC

Η CMDh έκρινε ότι η συχνότητα (μη γνωστή) των συμπτωμάτων που αντιστοιχούν στην ισχαιμική κολίτιδα πρέπει να παρατεθεί στην παράγραφο 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης, σύμφωνα με τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της PRAC, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία δικλοφενάκη (συστηματικά σκευάσματα, εξαιρουμένων των διαλυμάτων/εκνεφωμάτων για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και των σκευασμάτων για στοματικές πλύσεις) παραμένει αμετάβλητη, αλλά συνιστά ομόφωνα την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας ως εξής:

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης προκειμένου να προστεθεί η συχνότητα (μη γνωστή) στην περιγραφή των συμπτωμάτων που αντιστοιχούν στην ισχαιμική κολίτιδα, σύμφωνα με τις τροποποιήσεις που εφαρμόζονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

[Τροποποιήσεις για όλα τα συστηματικά σκευάσματα (δεν ισχύουν για τα διαλύματα/εκνεφώματα για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και τα σκευάσματα για στοματικές πλύσεις)]

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Διακόψτε τη χρήση του <ονομασία προϊόντος> και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε τα εξής:

[Πρέπει να προστεθεί μια κουκκίδα ως εξής]

- **Ήπιες κράμπες και ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα, που ξεκινούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας με το <ονομασία προϊόντος> και ακολουθούνται από αιμορραγία από το ορθό ή αιμορραγική διάρροια συνήθως εντός 24 ωρών από την έναρξη του κοιλιακού άλγους (μη γνωστή συχνότητα, δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).**

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el diclofenaco (formulaciones sistémicas), las conclusiones científicas son las siguientes:

Una publicación que describe los resultados de un registro nacional de aproximadamente 60.000 pacientes con un primer infarto de miocardio y con la administración concomitante de AINE y anticoagulantes encontró un mayor riesgo de hemorragia con el tratamiento de AINE en comparación con el tratamiento sin AINE (hazard ratio: 2,02 [IC 95%: 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Por consiguiente, el PRAC consideró que la redacción actual de la información sobre el producto relativa a informes aislados que señalan un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento concomitante con diclofenaco y anticoagulantes se debe actualizar con arreglo a estos datos recientes.

Uno de los Titulares de Autorización de Comercialización (TAC) revisó todos los casos de colitis isquémica: se encontraron un total de 23 en la base de datos de seguridad. En 10 de estos casos no se pudo excluir que existiese una asociación causal con el diclofenaco considerada como una asociación temporal probable (6), y los profesionales sanitarios notificaron un diagnóstico de colitis isquémica inducida por AINE con asociación temporal probable (3) y retirada positiva (1). Por tanto, el PRAC consideró pertinente incluir esta reacción adversa en la información sobre el producto.

Asimismo, un TAC revisó un acumulado de casos de fascitis necrotizante y debilidad/parálisis/insensibilidad muscular. Se obtuvieron, respectivamente, 23 casos y 205 eventos en la base de datos de seguridad relativos a formulaciones intramusculares. La mayoría de los casos se debían a complicaciones en intervenciones intramusculares. Una publicación en la que se analizaban los informes de casos de una posible asociación entre AINE (incluido el diclofenaco) y las infecciones graves, especialmente la fascitis necrotizante, identificó 33 casos, 10 de los cuales con desenlace mortal. Los autores plantearon la hipótesis que los AINE pueden enmascarar los signos de infección que causan el retraso del tratamiento o bien que se prescribieron los AINE para tratar lo que podrían haber sido los primeros signos de una infección necrosante de los tejidos blandos (Kahn, 1997). El PRAC concluyó que existe una probable relación causal entre los procedimientos de inyección y la debilidad muscular, la parálisis muscular, la hipoestesia y la necrosis en el lugar de inyección, aunque no puede confirmarse que el diclofenaco cumpla un efecto causal. El PRAC consideró que, en las formulaciones para uso intramuscular, la necrosis en el lugar de inyección se debe incluir en la información sobre el producto en caso de que no lo esté, junto con una advertencia dirigida a los médicos para que sigan estrictamente las instrucciones para la administración intramuscular a fin de evitar la aparición de estos eventos.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró necesario efectuar cambios en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas, salvo las soluciones o los aerosoles bucofaríngeos y los colutorios).

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el diclofenaco (formulaciones sistémicas), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas, salvo las soluciones o los aerosoles bucofaríngeos y los colutorios) no se modifica, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización o autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas, salvo las soluciones o los aerosoles bucofaríngeos y los colutorios) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)>

[Modificaciones aplicables a todas las formulaciones sistémicas (no aplicables a las soluciones o los aerosoles bucofaríngeos y los colutorios)]

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

*[Se debe suprimir una palabra de un **párrafo** del siguiente modo (se debe añadir la totalidad del párrafo si no se ha incluido ya)]*

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes ~~aislados~~ que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenaco y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

- Sección 4.8

[Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) «Trastornos gastrointestinales», con frecuencia no conocida]

Colitis isquémica

Prospecto

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Deje de usar <denominación del medicamento> y consulte inmediatamente con su médico si advierte:

[Debe añadirse un nuevo apartado en los siguientes términos]

- **Cólicos abdominales leves y dolor abdominal a la palpación que comienza poco después de iniciar el tratamiento con <denominación del medicamento> seguido de rectorragia o diarreas con sangre observadas normalmente dentro de las 24 horas posteriores a la aparición del dolor abdominal (con frecuencia no conocida, no puede determinarse a partir de los datos disponibles).**

[Modificaciones únicamente para las formulaciones para inyección intramuscular]

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

[Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos]

Las instrucciones para la administración de inyecciones intramusculares se deben seguir de forma estricta para evitar las reacciones adversas en el lugar de inyección, lo que puede causar debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia y necrosis en el lugar de inyección.

- Sección 4.8

[Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC «Infecciones e infestaciones», con frecuencia no conocida]

Necrosis en el lugar de la inyección

Prospecto

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

[Se deben añadir las siguientes efectos adversos con frecuencia no conocida]

- **Lesión de los tejidos en el lugar de inyección.**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh en mayo de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	9 /07/ 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	7 /09/ 2016

APÉNDICE I

Explicación detallada del CMDh sobre los motivos científicos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

Explicación detallada del CMDh sobre los motivos científicos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

Puntos de divergencia entre la recomendación del PRAC y los fundamentos científicos para el dictamen del CMDh

Sobre la base de la revisión de los datos sobre seguridad y eficacia realizada por los principales Estados Miembros y teniendo en cuenta las observaciones del PRAC, el PRAC consideró por consenso que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen el principio activo diclofenaco (formulaciones sistémicas, salvo las soluciones o los aerosoles bucofaríngeos y los colutorios) permanece sin cambios, pero recomendó la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización en los siguientes términos:

Actualización de las secciones 4.5 y 4.8 de la ficha técnica o RCP para actualizar la información sobre la interacción con anticoagulantes y para añadir la colitis isquémica como reacción adversa con frecuencia no conocida. Asimismo, en el caso de las formulaciones para uso intramuscular únicamente, actualización de las secciones 4.4 y 4.8 para añadir una advertencia relacionada con el riesgo de necrosis en el lugar de inyección y de debilidad muscular en caso de administración incorrecta. El prospecto se actualiza del modo correspondiente.

Motivos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

El CMDh consideró que la frecuencia (no conocida) de los síntomas correspondientes a la colitis isquémica debe incluirse en la sección 4 del prospecto, de acuerdo con la información que se incluye en el Resumen de las Características del Producto.

Teniendo en cuenta la recomendación del PRAC, el CMDh opina que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen el principio activo diclofenaco (formulaciones sistémicas, salvo las soluciones o los aerosoles bucofaríngeos y los colutorios) permanece sin cambios, pero recomienda por consenso la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización en los siguientes términos:

Actualización de la sección 4 del prospecto para añadir la frecuencia (no conocida) en la descripción de los síntomas correspondientes a la colitis isquémica, con arreglo a las modificaciones realizadas en el Resumen de las Características del Producto.

[Modificaciones aplicables a todas las formulaciones sistémicas (no aplicables a las soluciones o los aerosoles bucofaríngeos y los colutorios)]

Prospecto

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Deje de usar <denominación del medicamento> y consulte inmediatamente con su médico si advierte:

[Debe añadirse un nuevo apartado en los siguientes términos]

- Cólicos abdominales leves y dolor abdominal con la palpación que comienza poco después de iniciar el tratamiento con <denominación del medicamento> seguido de rectorragia o diarreas con sangre observadas normalmente dentro de las 24 horas posteriores a la aparición del dolor abdominal (con frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet diklofenaki (süsteemsed ravimvormid) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Publikatsioonis, milles esitati tulemused ligikaudu 60 000 esmase müokardiinfarktiga ja samaaegselt mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (NSAID) ja antikoagulante kasutavat patsienti hõlmava riikliku registri tulemused, leiti suurenenud veritsusrisk NSAID-e kasutanud patsientidel võrreldes NSAID-e mittekasutanud patsientidega (riskisuhe, 2,02 [95% usaldusvahemik, 1,81...2,26]) (Olsen, 2015). Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et praegu ravimiteabes esitatud sõnastus, et diklofenaki ja antikoagulandi samaaegse ravi korral on üksikjuhtudel teatatud verejooksu riski suurenemisest, tuleb kaasajastada esitatud värsketest andmetest lähtuvalt.

Üks müügiloa hoidjatest vaatas üle kõik isheemilise koliidi juhud: ohutuse andmebaasis tuvastati kokku 23 juhtu. 10 kõnealusel juhul ei saanud välistada põhjuslikku seost diklofenakiga, võttes arvesse usutavat ajalist seost (6), tervishoiutöötaja teatatud usutava ajalise seosega NSAID-indutseeritud isheemilise koliidi diagnoosi (3) ja ravimi katkestamise positiivset mõju haigusele (1). Seega pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee asjakohaseks lisada see kõrvaltoime ravimiteabesse.

Peale selle vaatas müügiloa hoidja üle nekrotiseeruva fastsiidi ja lihasnõrkuse/-halvatuse/-tuimuse kõik juhud. Intramuskulaarsete ravimvormide ohutusandmebaasist leiti vastavalt 23 juhtu ja 205 juhtu. Enamik juhtudest olid tingitud lihasesisese manustamise protseduuri tüsistustest. Publikatsioonis, milles vaadati üle juhtumikirjeldused, et tuvastada võimalik seos NSAID-ide (sh diklofenaki) ja raske infektsiooni, eriti nekrotiseeruva fastsiidi vahel, tuvastati 33 juhtumikirjeldust, millest 10 olid fataalsed. Autorid oletasid, et NSAID-id võivad maskeerida infektsiooni tunnuseid, viies ravi hilinemiseni, või et nimetatud NSAID-e määrati seisundite korral, mis võisid olla nekrotiseeruva pehmekoeinfektsiooni varased tunnused (Kahn, 1997). Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et süsteprotseduuride ja lihasnõrkuse, lihashalvatuse, hüpesteesia ja süstekoha nekroosi vahel esineb usutav põhjuslik seos, kuid kinnitada ei saa diklofenaki rolli kõrvalnähu põhjustajana. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et intramuskulaarsete ravimvormide jaoks tuleb juhtu, kui see veel nii ei ole, ravimiteabesse lisada süstekoha nekroos koos hoiatusega arstidele, et nende juhtude tekke vältimiseks tuleb rangelt järgida intramuskulaarse kasutamise juhiseid.

Arvestades ülevaadatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee diklofenakki (süsteemsed ravimvormid, välja arvatud suuõõnelahused/-spreid ja suuloputuslahused) sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatuste tegemist põhjendatuks.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Diklofenaki (süsteemsed ravimvormid) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et toimeainet (toimeaineid) diklofenak sisaldava(te) ravimi(te) (süsteemsed ravimvormid, välja arvatud suuõõnelahused/-spreid ja suuloputuslahused) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hinnangus käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada teiste diklofenakki sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid, välja arvatud suuõõnelahused/-pihustid ja

suuloputuslahused) müügilube, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst on alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst on läbi kriipsutatud)

[Muudatused kõigi süsteemsete ravimvormide kohta (ei kehti suuõõnelahuste /-pihustite ja suuloputuslahuste kohta)]

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.5

[Lõigust tuleb allpool osutatud viisil kustutada üks sõna (kui seda lõiku veel ei ole, tuleb see tervikuna lisada)]

Antikoagulandid ja antiagregandid: soovitatav on ettevaatlik kasutamine, sest samaaegne manustamine võib suurendada veritsusrisi. Kuigi kliinilised uuringud ei näi osutavat diklofenaki mõjule antikoagulantide toimele, on samaaegselt diklofenakki ja antikoagulante saavatel patsientidel üksikjuhtudel teatatud verejooksuriski suurenemist. Seega on neid patsiente soovitatav hoolikalt jälgida.

- Lõik 4.8

[Organsüsteemi klassi „seedetrakti häired” tuleb esinemissagedusega „teadmata” lisada järgmine kõrvaltoime]

Isheemiline koliit

Pakendi infoleht

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked.

Kui märkate allpool nimetatud kõrvaltoimeid, siis lõpetage <ravimi nimetus>- kasutamine ja rääkige sellest kohe oma arstile:

[Lisada tuleb järgmine täppjaotis.]

- **Kerged spasmid või valulikkus kõhus, mis algavad varsti pärast ravi alustamist <ravimi nimetus>-ga ja millele järgneb veritsus pärasoolest või verine kõhulahtisus tavaliselt 24 tunni jooksul pärast kõhuvalu algust (esinemissagedus teadmata, ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).**

[Parandused ainult intramuskulaarselt süstitavate ravimvormide kohta]

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

[Lisada tuleb järgmine hoiatus.]

Lihasnõrkust, lihashalvatust, hüpesteesiat ja süstekoha nekroosi põhjustavate kõrvaltoimete tekkimise vältimiseks süstekohas tuleb rangelt järgida intramuskulaarse süstimise juhiseid.

- Lõik 4.8

[Organsüsteemi klassi „infektsioonid ja infestatsioonid” tuleb esinemissagedusega „teadmata” lisada järgmine kõrvaltoime.]

Süstekoha nekroos

Pakendi infoleht

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

[Allpool osutatud kõrvaltoime tuleb lisada esinemissagedusega „teadmata”.]

- **Koekahjustus süstekohas**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma mai 2016 koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	9. juuli 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	7. september 2016

I LISA

**Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste
koordineerimisrühma üksikasjalikud selgitused ravimiohutuse
riskihindamise komitee soovitusel lahknevuse teaduslike aluste kohta**

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma üksikasjalikud selgitused ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknevuse teaduslike aluste kohta

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitustest erinevad punktid ja inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha teaduslik põhjendus

Tuginedes juhtiva liikmesriigi tehtud ohutuse ja tõhususe andmete ülevaatele ja võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee kommentaare, jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee konsensusotsusele, et toimeainet diklofenak sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid, välja arvatud suuõõnelahused/-spreid ja suuloputuslahused) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kuid müügiloa (müügilubade) tingimusi tuleb muuta allpool osutatud moel.

Uuendada tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.5 ja 4.8, et uuendada teavet koostoime kohta antikoagulantidega ja lisada kõrvaltoime „isheemiline koliit“ esinemissagedusega „teadmata“. Peale selle tuleb uuendada ainult intramuskulaarsete ravimvormide lõike 4.4 ja 4.8, et lisada hoiatus süstekoha nekroosi ja lihasnõrkuse riski kohta ebaõige manustamise korral. Pakendi infolehte muudetakse vastavalt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknevuse alused

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm oli arvamusel, et isheemilisele koliidile vastavate sümptomite esinemissagedus (teadmata) tuleb kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttesse lisatud teabega ära tuua ka pakendi infolehe lõigus 4.

Arvestades ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, oli inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et toimeainet diklofenak sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid, välja arvatud suuõõnelahused/-spreid ja suuloputuslahused) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kuid soovib konsensusotsusena muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi allpool toodud moel.

Uuendada tuleb pakendi infolehe lõiku 4, et lisada isheemilisele koliidile vastavate sümptomite kirjeldusele esinemissagedus (teadmata) kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtud muudatustega.

[Muudatused kõigi süsteemsete ravimvormide kohta (ei kehti suuõõnelahuste /-pihustite ja suuloputuslahuste kohta)]

Pakendi infoleht

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked.

Kui märkate allpool nimetatud kõrvaltoimeid, siis lõpetage <ravimi nimetus>-e kasutamine ja rääkige sellest kohe oma arstile:

[Lisada tuleb järgmine täppjaotis.]

- Kerged spasmid või valulikkus kõhus, mis algavad varsti pärast ravi alustamist <ravimi nimetus>-ga ja millele järgneb veritsus pärasoolest või verine kõhulahtisus tavaliselt 24 tunni jooksul pärast kõhuvalu algust (esinemissagedus teadmata, ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt diklofenaakkia (systeemisesti käytettäviä valmisteita) koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Julkaisussa, jossa raportoitiin kansallisesta rekisteristä saaduista tuloksista (aineistona noin 60 000 potilasta, joilla oli ollut ensimmäinen sydäninfarkti ja jotka olivat käyttäneet tulehduskipulääkkeitä ja antikoagulantteja yhtä aikaa), havaittiin, että verenvuodon riski oli suurentunut tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä verrattuna siihen, että niitä ei käytetty (riskisuhde 2,02 [95 %:n luottamusväli, 1,81–2,26]) (Olsen, 2015). Sen vuoksi PRAC katsoi, että valmistetiedoissa tällä hetkellä olevaa sanamuotoa (yksittäisiä ilmoituksia verenvuodon riskin lisääntymisestä samanaikaisen diklofenaakki- ja antikoagulanttihoidon aikana) on päivitettävä näiden uusien tietojen mukaisesti.

Yksi myyntiluvan haltijoista arvioi kaikki iskeeminen koliitti -tapaukset; sen turvallisuustietokannasta löytyi yhteensä 23 tapausta. Näistä tapauksista kymmenessä kausaalista yhteyttä diklofenaakkiin ei voitu sulkea pois, kun otetaan huomioon mahdollinen ajallinen yhteys (6), terveydenhuollon ammattilaisen ilmoittama diagnoosi tulehduskipulääkkeiden aiheuttamasta iskeemisestä koliitista ja mahdollisesta ajallisesta yhteydestä (3) ja siitä, että altistuksen lopettaminen poisti oireet (1). Näin ollen PRAC katsoi, että tämä haittavaikutus on tarpeen lisätä valmistetietoihin.

Lisäksi myyntiluvan haltija arvioi kumulatiiviset nekrotisoivan faskiitin ja lihasheikkouden/-halvauksen/puutumisen tapaukset. Sen turvallisuustietokannasta löytyi yhteensä 23 tapausta koskien ensin mainittua ja 205 tapahtumaa koskien jälkimmäistä lihakseen annettavien valmisteiden osalta. Useimmat tapaukset johtuivat toimenpiteeseen (injektio lihakseen) liittyvistä komplikaatioista. Julkaisussa, jossa arvioitiin tapausselostuksia (mahdollinen yhteys tulehduskipulääkkeiden, myös diklofenaakin, ja vakavan infektion, etenkin nekrotisoivan faskiitin, välillä), havaittiin 33 tapausta, joista 10 oli johtanut kuolemaan. Kirjoittajat olettivat, että tulehduskipulääkkeet saattavat peittää infektion merkit, jolloin sen hoitaminen viivästyy, tai että tulehduskipulääkkeitä määrättiin sellaisiin vaivoihin, jotka ovat voineet olla nekrotisoivan pehmytkudosinfektion ensimmäisiä merkkejä (Kahn, 1997). PRAC päätti, että injektio-toimenpiteiden ja lihasheikkouden, lihshalvauksen, hypestesian ja injektiokohdan nekroosin välillä on mahdollinen syy-seuraussuhde, joskaan diklofenaakin kausaalista merkitystä ei voida vahvistaa. PRAC katsoi, että lihakseen annettavien valmisteiden valmistetietoihin on lisättävä injektiokohdan nekroosi, ellei sitä jo mainita tiedoissa, sekä lääkäreille tarkoitettu varoitus, että heidän on noudatettava lihakseen pistettävän injektion antamista koskevia ohjeita tarkasti näiden haittatapahtumien välttämiseksi.

PRAC katsoi arvioitujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten sisältämien tietojen perusteella, että muutosten tekeminen diklofenaakkia sisältävien lääkevalmisteiden (systeemisesti käytettävät valmisteet, pois lukien suuonteloon annosteltavat liuokset/sumutteet ja suuhuuhteluvalmisteet) valmistetietoihin on aiheellista.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

CMDh katsoo diklofenaakkia (systeemisesti käytettävät valmisteet) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella, että diklofenaakkia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden (systeemisesti käytettävät valmisteet, pois lukien suuonteloon annosteltavat liuokset/sumutteet ja suuhuuhteluvalmisteet) hyöty-riskisuhde pysyy muuttumattomana, kunhan valmistetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin diklofenaakkia sisältäviä lääkevalmisteita (systeemisesti käytettävät valmisteet, pois lukien suuonteloon annosteltavat liuokset/sumutteet ja suuhuuhteluvalmisteet) tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

[Kaikkia systemisesti käytettäviä valmisteita koskevat muutokset (ei sovelleta suuonteloon annosteltaviin liuoksiin/sumutteisiin eikä suuhuuhteluvalmisteisiin)]

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.5

[Kohdasta on poistettava yksi sana seuraavasti (kohta on lisättävä kokonaisuudessaan, jos se ei jo sisälly valmistetietoihin)]

Antikoagulantit ja trombosyyttitoimintaa estävät aineet: Näiden lääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, koska samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuodon riskiä. Vaikka diklofenaakki ei kliinisten tutkimusten perusteella näytä vaikuttavan antikoagulanttien toimintaan, on kuitenkin tehty yksittäisiä ilmoituksia suurentuneesta verenvuodon riskistä potilailla, jotka käyttävät diklofenaakkia ja antikoagulantteja samanaikaisesti. Sen vuoksi näiden potilaiden tiivis seuranta on suositeltavaa.

- Kohta 4.8.

[Elinluokkaan ruoansulatuselimistö on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon]

Iskeeminen koliitti

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia.

Lopeta <valmisteen nimi> käyttö ja kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

[Luetelmakohta lisätään seuraavasti:]

- **Vatsan alueen lievät kouristukset ja arkuus, jotka alkavat pian <valmisteen nimi>-hoidon aloituksen jälkeen, sekä verenvuoto peräsuolesta tai veriripuli yleensä 24 tunnin kuluessa vatsakipujen alkamisesta (esiintymistiheyttä ei tiedetä, koska sitä ei voi arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).**

[Muutokset, jotka koskevat vain lihakseen injektoitavia valmisteita]

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

[Seuraava varoitus lisätään:]

Lihakseen pistettävän injektion antamista koskevia ohjeita on noudatettava tarkasti, jotta vältetään injektiokohdassa ilmenevät haittatapahtumat, sillä ne voivat aiheuttaa lihasheikkoutta, lihashalvausta, hypestesiaa ja injektiokohdan nekroosia.

- Kohta 4.8.

[Elinluokkaan hermosto on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon]

Injektiokohdan nekroosi

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

[Lisätään seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon]

- **Kudosvaurio injektiokohdassa**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous toukokuussa 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	9. heinäkuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	7. syyskuuta 2016

LIITE I

CMDh:n yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä johtopäätöksistä, jotka koskevat lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyviä eroja

CMDh:n yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä johtopäätöksistä, jotka koskevat lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyviä eroja

Erot PRACin suositukseen nähden ja CMDh:n kannan tieteelliset perusteet

Johtavan jäsenvaltion toteuttaman turvallisuuden ja tehon arvioinnin sekä PRACin antamien huomautusten perusteella PRAC päätti yksimielisesti, että diklofenaakkia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden (systeemisesti käytettävät valmisteet, pois lukien suuonteloon annosteltavat liuokset/sumutteet ja suuhuuhteluvalmisteet) hyöty-riskisuhde pysyy muuttumattomana, mutta lisäksi PRAC suositteli, että myyntiluvan (-lupien) ehtoja on muutettava seuraavasti:

Valmisteyhteenvedon kohtia 4.5 ja 4.8 päivitetään tiedoilla yhteisvaikutuksesta antikoagulanttien kanssa, ja haittavaikutuksiin lisätään iskeeminen koliitti, jonka esiintymistiheyttä ei tiedetä. Vain lihakseen annettavien valmisteiden osalta kohtia 4.4 ja 4.8 päivitetään lisäämällä niihin varoitus injektiokohdan nekroosin ja lihasheikkouden riskeistä, jotka liittyvät lääkkeen epäasianmukaiseen antamiseen. Pakkausseloste on päivitettävä vastaavasti.

Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksiin liittyviin eroihin

CMDh katsoi, että iskeemiseen koliittiin liittyvien oireiden esiintymistiheys (ei tiedetä) esitetään pakkausselosteen kohdassa 4 valmisteyhteenvedoon lisättävien tietojen mukaisesti.

PRACin suosituksen perusteella CMDh katsoo, että diklofenaakkia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden (systeemisesti käytettävät valmisteet, pois lukien suuonteloon annosteltavat liuokset/sumutteet ja suuhuuhteluvalmisteet) hyöty-riskisuhde pysyy muuttumattomana, mutta suosittelee yksimielisesti, että myyntiluvan (-lupien) ehtoja on muutettava seuraavasti:

Pakkausselosteen kohtaa 4 on päivitettävä lisäämällä iskeemiseen koliittiin liittyvien oireiden kuvaukseen niiden esiintymistiheys (ei tiedetä) valmisteyhteenvedoon tehtävien muutosten mukaisesti.

[Kaikkia systeemisesti käytettäviä valmisteita koskevat muutokset (ei sovelleta suuonteloon annosteltaviin liuoksiin/sumutteisiin eikä suuhuuhteluvalmisteisiin)]

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia.

Lopeta <valmisteen nimi> käyttö ja kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

[Luetelmakohta lisätään seuraavasti:]

- **Vatsan alueen lievät kouristukset ja arkuus, jotka alkavat pian <valmisteen nimi>-hoidon aloituksen jälkeen, sekä verenvuoto peräsuolesta tai veriripuli yleensä 24 tunnin**

kuluessa vatsakipujen alkamisesta (esiintymistiheyttä ei tiedetä, koska sitä ei voi arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le diclofénac (formulations systémiques), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Une publication exposant les résultats d'un registre national d'environ 60 000 patients ayant eu un premier infarctus du myocarde et prenant simultanément des AINS et des anticoagulants a mis en évidence un risque accru de saignement avec le traitement par AINS par rapport à l'absence de traitement par AINS (rapport de risque, 2,02 [IC 95 %, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Par conséquent, le PRAC a considéré que le libellé actuellement inclus dans les informations sur le produit faisant état de signalements isolés de risque accru d'hémorragie pendant un traitement concomitant par diclofénac et anticoagulant devait être mis à jour conformément à ces données récentes.

Un des titulaires d'autorisation de mise sur le marché a passé en revue tous les cas de colite ischémique: au total, 23 cas ont été extraits de sa base de données sur la sécurité. Pour 10 de ces cas, un lien de causalité avec le diclofénac n'a pas pu être exclu en considérant la relation temporelle plausible (6), le diagnostic de colite ischémique induite par AINS posé par des professionnels de la santé avec relation temporelle plausible (3) et l'évolution positive à l'arrêt du traitement (déchallenge positif) (1). Par conséquent, le PRAC a jugé pertinent d'inclure cet effet indésirable dans les informations sur le produit.

De plus, un titulaire d'autorisation de mise sur le marché a passé en revue les cas cumulés de fasciite nécrosante et de faiblesse/paralysie/engourdissement musculaire. Respectivement 23 cas et 205 événements ont été extraits de sa base de données sur la sécurité pour les formulations intramusculaires. La plupart des cas étaient dus à des complications de la procédure intramusculaire. Une publication examinant les rapports de cas évoquant un lien possible entre les AINS (y compris le diclofénac) et une infection grave, notamment la fasciite nécrosante, a identifié 33 rapports de cas parmi lesquels 10 cas mortels. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les AINS ont pu masquer les signes d'infection, ce qui a retardé le traitement, ou que les AINS ont été prescrits pour traiter ce qui aurait pu être les premiers signes d'une infection nécrosante des tissus mous (Kahn, 1997). Le PRAC a conclu qu'il existe un lien de causalité plausible entre les procédures d'injection et la faiblesse musculaire, la paralysie musculaire, l'hypoesthésie et la nécrose au point d'injection, mais le rôle causal du diclofénac n'a pas pu être confirmé. Le PRAC a estimé que pour les formulations intramusculaires, la nécrose au point d'injection devait être mentionnée dans les informations sur le produit si elle n'y figurait pas déjà, conjointement avec une mise en garde à l'intention des médecins précisant de suivre strictement les instructions relatives à l'administration par voie intramusculaire, afin d'éviter la survenue de ces événements.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR évalué(s), le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques, à l'exclusion des formulations pour bain de bouche et des solutions/sprays pour administration oromucuseuse) s'imposaient.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au diclofénac (formulations systémiques), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du diclofénac (formulations systémiques, à l'exclusion des formulations pour bain de bouche et des solutions/sprays pour administration oromucuseuse) demeure inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques, à l'exclusion des formulations pour bain de bouche et des solutions/sprays pour administration oromucuseuse) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé ~~est barré~~)

[Modifications pour toutes les formulations systémiques (non applicables aux formulations pour bain de bouche et aux solutions/sprays pour administration oromucuse)]

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

[Il convient de supprimer un mot d'un paragraphe comme suit (le paragraphe doit être ajouté en entier s'il n'est pas déjà inclus)]

Anticoagulants et agents antiplaquettaires: Il est recommandé d'être prudent car l'administration concomitante pourrait augmenter le risque hémorragique. Bien qu'il ressorte des études cliniques que le diclofénac n'exerce aucune influence sur l'activité des anticoagulants, des cas témoignant d'un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Les patients recevant ce type de traitement doivent être étroitement suivis.

- Rubrique 4.8

[Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections gastro-intestinales» avec une fréquence indéterminée]

Colite ischémique

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Si vous remarquez les symptômes suivants, arrêtez d'utiliser <nom du produit> et consultez immédiatement votre médecin:

[Un point doit être ajouté comme suit]

- **Légères crampes abdominales et sensibilité de l'abdomen, perceptibles peu après l'instauration du traitement par <nom du produit> et suivies d'un saignement rectal ou d'une diarrhée sanglante généralement moins de 24 heures après l'apparition des douleurs abdominales (fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles).**

[Modifications pour les formulations injectables par voie intramusculaire uniquement]

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

[Un point doit être ajouté comme suit]

Les instructions relatives à l'injection intramusculaire doivent être strictement suivies afin d'éviter la survenue d'événements indésirables au niveau du point d'injection, susceptibles d'entraîner une faiblesse musculaire, une paralysie musculaire, une hypoesthésie et une nécrose au point d'injection.

- Rubrique 4.8

[Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Infections et infestations» avec une fréquence indéterminée]

Nécrose au point d'injection

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

[Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant avec une fréquence indéterminée]

- **Lésions tissulaires au point d'injection.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de mai 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	le 9 juillet 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	le mercredi 7 septembre 2016

APPENDICE I

Explication détaillée, par le CMDh, des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Explication détaillée, par le CMDh, des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Points de divergence par rapport à la recommandation du PRAC et justification scientifique de l'avis du CMDh

Sur la base de l'évaluation des données de sécurité et d'efficacité réalisée par l'État membre chef de file et compte tenu des commentaires formulés par le PRAC, le PRAC a estimé par consensus que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le principe actif diclofénac (formulations systémiques à l'exclusion des formulations pour bain de bouche et des solutions/sprays pour administration oromucuseuse) demeure inchangé, mais a recommandé la modification des termes de la/des autorisations(s) de mise sur le marché comme suit:

Mise à jour des rubriques 4.5 et 4.8 du RCP pour actualiser les informations sur l'interaction avec les anticoagulants et pour ajouter l'effet indésirable colite ischémique avec une fréquence indéterminée. De plus, pour les formulations intramusculaires uniquement, mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 pour ajouter une mise en garde concernant les risques de nécrose au point d'injection et de faiblesse musculaire en cas d'administration incorrecte. La notice est mise à jour en conséquence.

Motifs justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CMDh a considéré que la fréquence (indéterminée) des symptômes correspondant à la colite ischémique doit être mentionnée dans la rubrique 4 de la notice, conformément aux informations incluses dans le résumé des caractéristiques du produit.

Compte tenu de la recommandation du PRAC, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le principe actif diclofénac (formulations systémiques, à l'exclusion des formulations pour bain de bouche et des solutions/sprays pour administration oromucuseuse) demeure inchangé, mais recommande par consensus la modification des termes de la/des autorisations(s) de mise sur le marché comme suit:

Mise à jour de la rubrique 4 de la notice pour ajouter la fréquence (indéterminée) à la description des symptômes correspondant à la colite ischémique, conformément aux modifications introduites dans le résumé des caractéristiques du produit.

[Modifications pour toutes les formulations systémiques (non applicables aux formulations pour bain de bouche et aux solutions/sprays pour administration oromucuseuse)]

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Si vous remarquez les symptômes suivants, arrêtez d'utiliser <nom du produit> et consultez immédiatement votre médecin:

[Un point doit être ajouté comme suit]

- Légères crampes abdominales et sensibilité de l'abdomen, perceptibles peu après l'instauration du traitement par <nom du produit> et suivies d'un saignement rectal ou d'une diarrhée sanglante généralement moins de 24 heures après l'apparition des douleurs abdominales (fréquence indéterminée, impossible à estimer sur la base des données disponibles).

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti (PSUR) za diklofenak (sistemske formulacije), znanstveni zaključci su sljedeći:

Publikacija u kojoj su objavljeni rezultati nacionalnog registra od približno 60 000 bolesnika s prvim infarktom miokarda koji su istodobno uzimali nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i antikoagulanse ustanovila je povećan rizik od krvarenja kod liječenja NSAIL-ovima u odnosu na izostanak liječenja NSAIL-ovima (omjer hazarda 2,02 [95 % CI; 1,81- 2,26]) (Olsen, 2015.). Stoga je PRAC zaključio da tekst koji je trenutačno naveden u informacijama o lijeku, koji navodi pojedinačna izvješća o povećanom riziku od krvarenja kod istodobnog liječenja diklofenakom i antikoagulansom, treba ažurirati sukladno ovim najnovijim podacima.

Jedan od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet pregledao je sve slučajeve ishemijskog kolitisa: u bazi sigurnosnih podataka pronađeno ih je ukupno 23. Kod 10 od tih slučajeva nije se mogla isključiti uzročna povezanost s diklofenakom uzimajući u obzir vjerojatnu vremensku povezanost (6), zdravstveni radnik prijavio je dijagnozu ishemijskog kolitisa uzrokovanog NSAIL-ovima s vjerojatnom vremenskom povezanošću (3) i poboljšanja nakon prekida primjene lijeka (pozitivan dechallenge) (1). Stoga je PRAC zaključio da je navedenu nuspojavu važno uključiti u informacije o lijeku.

Osim toga, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet napravio je kumulativni pregled slučajeva nekrotizirajućeg fasciitisa i mišićne slabosti, paralize ili utrnulosti. U nositeljevoj bazi sigurnosnih podataka za intramuskularne formulacije pronađeno je 23 slučaja i 205 događaja. Uzrok većine slučajeva bile su komplikacije povezane s intramuskularnom primjenom. U publikaciji u kojoj su objavljeni pregledi prikaza slučajeva moguće povezanosti između NSAIL-ova (uključujući diklofenak) i ozbiljnih infekcija, osobito nekrotizirajućeg fasciitisa, utvrđena su 33 zabilježena slučaja, od kojih 10 sa smrtnim ishodom. Pretpostavka autora bila je da NSAIL-ovi mogu prikriti znakove infekcije, što dovodi do zakašnjelog liječenja ili da su NSAIL-ovi bili propisani za liječenje mogućih ranih znakova nekrotizirajuće infekcije mekog tkiva (Kahn, 1997.). PRAC je zaključio da vjerojatno postoji uzročna veza između postupka davanja injekcije i slabosti mišića, paralize mišića, hipoestezije i nekroze na mjestu injekcije, međutim uzročna uloga diklofenaka nije se mogla potvrditi. PRAC je smatrao da bi za intramuskularne formulacije nekroza na mjestu injekcije trebala biti navedena u informacijama o lijeku, ako nije već uvrštena, zajedno s upozorenjem liječnicima da se strogo pridržavaju upute za intramuskularnu primjenu kako bi se takvi događaji izbjegli.

Stoga je PRAC smatrao, s obzirom na podatke navedene u pregledanim PSUR-ovima, da su promjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže diklofenak (sistemske formulacije, osim formulacija otopina/sprejeva za sluznicu usta i vodica za usta) bile opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za diklofenak (sistemske formulacije), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) diklofenak (sistemske formulacije, osim formulacija otopina/sprejeva za sluznicu usta i vodica za usta) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene procjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže diklofenak (sistemske formulacije, osim formulacija otopina/sprejeva za sluznicu usta i vodica za usta) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

[Izmjene za sve sistemske formulacije (ne odnose se na formulacije otopina/sprejeva za sluznicu usta i vodica za usta)]

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5.

[Potrebno je obrisati sljedeću riječ iz odlomka (ako nije već uvršten, odlomak treba dodati u potpunosti)]

Antikoagulansi i antitrombotici : Potreban je oprez jer istodobna primjena može povećati rizik od krvarenja. Iako klinička ispitivanja ne ukazuju na to da diklofenak utječe na djelovanje antikoagulansa, zabilježeni su ~~pojedinačni~~ slučajevi povećanog rizika od krvarenja u bolesnika koji istodobno primaju diklofenak i antikoagulanse. Stoga se preporučuje pomno praćenje takvih bolesnika.

- Dio 4.8.

[Potrebno je dodati sljedeće nuspojave pod „Gastrointestinalni poremećaji” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalosti „nepoznato”]

Ishemijski kolitis

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti teške.

Prestanite primjenjivati <naziv lijeka> i odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite:

[Potrebno je dodati sljedeću stavku]

- **Blagi grčevi i osjetljivost u trbuhu koji su se javili nedugo nakon početka liječenja <naziv lijeka>, praćeni rektalnim krvarenjem ili krvavim proljevom obično u roku 24 sata od pojave boli u trbuhu (učestalost nije poznata, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).**

[Izmjene koje se odnose samo na formulacije za intramuskularne injekcije]

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

[Potrebno je dodati sljedeće upozorenje]

Potrebno je strogo slijediti upute za intramuskularne injekcije kako bi se izbjegli štetni događaji na mjestu injekcije koji mogu dovesti do slabosti mišića, paralize mišića, hipoestezije i nekroze na mjestu injekcije.

- Dio 4.8.

[Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu pod „Infekcije i infestacije” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalosti „nepoznato”]

Nekroza na mjestu injekcije

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

[Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu s učestalosti „nepoznato”]

- **Oštećenje tkiva na mjestu injekcije.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u svibnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	9. srpnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	7. rujna 2016.

DODATAK I.

Detaljno pojašnjenje CMDh-a o znanstvenim razlozima za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Detaljno pojašnjenje CMDh-a o znanstvenim razlozima za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Različitosti u odnosu na preporuku PRAC-a i znanstveno opravdanje stajališta CMDh-a

Na osnovi pregleda podataka o sigurnosti i djelotvornosti koji je provela vodeća država članica i uzimajući u obzir sve komentare koje je PRAC dostavio, PRAC je na temelju konsenzusa zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar diklofenak (sistemske formulacije, osim formulacija otopina/sprejeva za sluznicu usta i vodica za usta) ostaje nepromijenjen, ali je preporučio sljedeću izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Ažuriranje dijelova 4.5. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se ažurirale informacije o interakciji s antikoagulansima i dodala nuspojava ishemijskog kolitisa nepoznate učestalosti. Osim toga, treba ažurirati dijelove 4.4. i 4.8. samo za intramuskularne formulacije kako bi se dodalo upozorenje o riziku od nekroze na mjestu injekcije i slabosti mišića u slučaju nepravilne primjene. Uputa o lijeku ažurirana je sukladno tomu.

Razlozi za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

CMDh je zaključio da učestalost (nepoznata) simptoma koji odgovaraju ishemijskom kolitisu treba biti navedena u dijelu 4. upute o lijeku, sukladno informacijama koje su uvrštene u sažetku opisa svojstava lijeka.

Uzimajući u obzir preporuku PRAC-a, CMDh smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar diklofenak (sistemske formulacije, osim formulacija otopina/sprejeva za sluznicu usta i vodica za usta) ostaje nepromijenjen, ali na temelju konsenzusa preporuča sljedeću izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Ažuriranje dijela 4. upute o lijeku u cilju dodavanja učestalosti (nepoznate) opisu simptoma koji odgovaraju ishemijskom kolitisu, sukladno izmjenama koje se uvode u sažetak opisa svojstava lijeka.

[Izmjene za sve sistemske formulacije (ne odnose se na formulacije otopina/sprejeva za sluznicu usta i vodica za usta)]

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti teške.

Prestanite primjenjivati <naziv lijeka> i odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite:

[Potrebno je dodati sljedeću stavku]

- **Blagi grčevi i osjetljivost u trbuhu koji su se javili nedugo nakon početka liječenja <naziv lijeka>, praćeni rektalnim krvarenjem ili krvavim proljevom obično u roku 24 sata od pojave boli u trbuhu (učestalost nije poznata, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).**

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a diklofenákra (szisztémás készítmények) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Egy körülbelül 60 000, az első miokardiális infarktuson átesett, és egyidejűleg NSAID-et és véralvadásgátlót szedő beteget magába foglaló, nemzeti regiszter eredményeiről beszámoló közlemény az NSAID kezelés alkalmazásával kapcsolatosan a vérzés fokozott kockázatát fedte fel az NSAID kezelés hiányához képest (relatív hazard 2,02 [95% CI, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Ezért a PRAC úgy vélte, hogy az újabb adatokkal összhangban frissíteni kell a terméktájékoztatóban jelenleg szereplő szöveget az egyidejű diklofenák és antikoaguláns kezelés során kialakuló vérzés fokozott kockázatáról szóló, izolált jelentésekkel kapcsolatosan.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak egyike áttekintette az iszkémiás kólitisz valamennyi esetét: összesen 23-at talált a biztonságossági adatbázisában. Az esetek közül 10-nél nem lehetett kizárni a diklofenák oki szerepét figyelembe véve a valószínűnek tűnő időbeli összefüggést (6), az egészségügyi szakember által jelentett NSAID-indukált iszkémiás kólitisz diagnózisát valószínűnek tűnő időbeli összefüggéssel (3) és a pozitív *dechallenge*-t (a gyógyszeradagolás leállításával megszűnt) (1). Ezért a PRAC relevánsnak tartotta, hogy ez a mellékhatás szerepeljen a terméktájékoztatóban.

Ezenfelül a forgalomba hozatali engedély jogosultja nekrotizáló faszciitisz és izomgyengeség/paralízis/zsibbadás eseteit tekintette át összesítve. A biztonságossági adatbázisában 23 esetet és 205 eseményt talált az intramuszkuláris gyógyszerformákra vonatkozóan. Az esetek többsége az intramuszkuláris eljárás szövödményei miatt jelentkezett. Egy, az NSAID-ek (köztük a diklofenák) és a súlyos fertőzések, különösen a nekrotizáló faszciitisz között lehetséges összefüggés esettanulmányait áttekintő közlemény 33 esettanulmányt azonosított, köztük 10 halálos kimenetelű esetet. A szerzők azt feltételezték, hogy az NSAID-ek elfedhetik a fertőzés jeleit, ami késlelteti a kezelést, illetve az NSAID-eket azoknak a jeleknek a kezelésére írták fel, amelyek a nekrotizáló lágyrész fertőzés korai jelei lehettek (Kahn, 1997). A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy valószínű ok-okozati kapcsolat áll fenn az injekciós eljárások, valamint az izomgyengeség, izomparalízis, hipesztézia és az injekció beadási helyén fellépő nekrosis között, azonban a diklofenák oki szerepét nem lehetett bizonyítani. A PRAC úgy vélte, hogy az intramuszkuláris gyógyszerformák esetében az injekció beadási helyén jelentkező nekrosist fel kell tüntetni a terméktájékoztatóban, ha még nem szerepel benne, egy figyelmeztetéssel együtt az orvosok számára, hogy szigorúan kövessék az intramuszkuláris alkalmazásra vonatkozó utasításokat annak érdekében, hogy elkerüljék azoknak az eseményeknek a kialakulását.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a diklofenák tartalmú gyógyszerek (szisztémás készítmények, kivéve oromukózális oldatok/spray-k és szájöblítő készítmények) kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A diklofenákra (szisztémás készítmények) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a diklofenák hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek (szisztémás készítmények, kivéve oromukózális oldatok/spray-k és szájöblítő készítmények) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, diklofenákot

tartalmazó gyógyszerek (szisztémás készítmények, kivéve oromukózáis oldatok/spray-k és szájöblítő készítmények), amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A terméktájékoztató megfelelő szakaszainak módosításai (új szöveg aláhúzva, félkövéren, törölt szöveg áthúzva)>

[Minden szisztémás készítményre vonatkozó módosítások (nem érvényes az oromukózális oldatokra /spray-kre és a szájöblítő készítményekre)]

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

[Az egyik bekezdésből az alábbiak szerint egy szót kell törölni (be kell illeszteni a teljes bekezdést, ha az még nem szerepel az alkalmazási előírásban)]

Véralvadásgátlók és trombocitaaggregáció-gátlók: Elővigyázatosság javasolt, mivel az egyidejű alkalmazás fokozhatja a vérzés kockázatát. Bár a klinikai vizsgálatok látszólag nem utalnak arra, hogy a diklofenák befolyásolja a véralvadásgátlók hatását, ~~izotált~~-jelentések a diklofenákot és véralvadásgátlókat egyidejűleg szedő betegeknél fokozott vérzési kockázatról számoltak be. Ezért az ilyen betegek szoros ellenőrzése javasolt.

- 4.8 pont

[Az „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal]

Iszkémiás kólitisz

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Hagyja abba a <gyógyszer neve> szedését, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat észleli:

[További franciabekezdés szükséges az alábbiak szerint]

- **Enyhe görcsölés és hasi érzékenység, amely röviddel a <gyógyszer neve> kezelés megkezdése után kezdődik, és a hasi fájdalom kezdetétől általában 24 órán belül végbél vérzés vagy véres hasmenés követi (gyakoriság nem ismert, a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).**

[Kizárólag intramuszkuláris injekciós készítményekre vonatkozó módosítások]

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

[További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint]

Az intramuszkuláris injekciókra vonatkozó utasításokat szigorúan be kell tartani az injekció beadási helyén kialakuló nemkívánatos események elkerülése érdekében, amelyek izomgyengeséget, izom paralízist, hipoesztéziát és az injekció beadási helyén nekrozist eredményezhetnek.

- 4.8 pont

[A „Fertőzőbetegségek és parazitafertőzések” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:]

Nekrózis az injekció beadási helyén

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

[Az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal]

- **Szövetkárosodás az injekció beadási helyén**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. májusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. július 9.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. szeptember 7.

I. MELLÉKLET

**A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának CMDh általi
részletes magyarázata**

A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának CMDh általi részletes magyarázata

Eltérések a PRAC ajánlástól és a CMDh álláspontjának tudományos alapja

A biztonságossági és hatásossági adatoknak a vezető tagállam által végzett áttekintése alapján, valamint figyelembe véve a PRAC által benyújtott megjegyzéseket, a PRAC konszenzussal úgy ítélte meg, hogy a diklofenák hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek (szisztémás készítmények, kivéve oromukózáis oldatok/spray-k és szájöblítő készítmények) előny-kockázat profilja változatlan marad, azonban azt javasolta, hogy a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit az alábbiak szerint módosítsák:

Az alkalmazási előírás 4.5 és 4.8 pontjának frissítése, hogy frissítsék az antikoagulánsokkal való gyógyszer-kölcsönhatásról szóló tájékoztatást, valamint az iszkémiás kólitisz mellékhatással egészítsék ki nem ismert gyakorisággal. Ezenfelül kizárólag az intramuszkuláris injekciós készítmények esetében a 4.4 és 4.8 pontok frissítése, hogy kiegészítsék azokat a helytelen alkalmazás esetén az injekció beadási helyén jelentkező nekrosis és izomgyengeség kockázatával kapcsolatos figyelmeztetéssel. A betegtájékoztatót ennek megfelelően módosították.

A PRAC ajánlástól való eltérések indoklása

A CMDh úgy vélte, hogy az iszkémiás kólitiszre utaló tünetek gyakoriságát (nem ismert) fel kell tüntetni a betegtájékoztató 4. pontjában, az alkalmazási előírásba illesztendő információknak megfelelően.

Figyelembe véve a PRAC ajánlást, a CMDh azon a véleményen van, hogy a a diklofenák hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek (szisztémás készítmények, kivéve oromukózáis oldatok/spray-k és szájöblítő készítmények) előny-kockázat profilja változatlan, azonban konszenzussal azt javasolja, hogy a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit az alábbiak szerint módosítsák:

A betegtájékoztató 4. pontjának frissítése, hogy az iszkémiás kólitiszre utaló tünetek leírását a gyakorisággal (nem ismert) egészítsék ki, az alkalmazási előírásba bevezetendő módosításoknak megfelelően.

[Minden szisztémás készítményre vonatkozó módosítások (nem vonatkozik az oromukózáis oldatokra/spray-kre és a szájöblítő készítményekre)]

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Hagyja abba a <gyógyszer neve> szedését, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat észleli:

[További franciabekezdés szükséges az alábbiak szerint]

- Enyhe görcsölés és hasi érzékenység, amely röviddel a <gyógyszer neve> kezelés megkezdése után kezdődik, és a hasi fájdalom kezdetétől általában 24 órán belül végbél vérzés vagy véres hasmenés követi (gyakoriság nem ismert, a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir díklófenak (með altæka verkun) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í útgefnu efni þar sem niðurstöður úr þjóðskrá með u.þ.b. 60.000 sjúklingum með fyrsta hjartadrep sem tóku bólgueyðandi gigtarlyf og segavarnarlyf samhliða sást aukin áhætta á blæðingu við meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfi miðað við meðferð án bólgueyðandi gigtarlyfs (áhættuhlutfall, 2,02 [95% CI, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Því taldi PRAC að uppfæra skuli núverandi orðalag í upplýsingum um lyf, um einstakar tilkynningar um aukna hættu á blæðingu við samhliða meðferð með díklófenaki og segavarnarlyfi, í samræmi við þessar nýju upplýsingar.

Einn markaðsleyfishafanna fór yfir öll tilvik blóðþurrðarristilbólgu: alls var upplýsingum um 23 tilvik aflað úr gagnagrunni markaðsleyfishafans um öryggi lyfsins. Í 10 af þessum tilvikum var ekki hægt að útiloka orsakatengsl við díklófenak að teknu tilliti til hugsanlegrar skammvinnrar tengingar (6), tilkynninga heilbrigðisstarfmannanna um greiningu á blóðþurrðarristilbólgu af völdum bólgueyðandi gigtarlyfja með líklegri skammvinnri tengingu (3) og einkenni hurfu þegar meðferð var hætt (positive dechallenge) (1). Því taldi PRAC rétt að hafa þessa aukaverkun með í lyfjaupplýsingunum.

Auk þess fór markaðsleyfishafi yfir uppsafnaðar upplýsingar um tilvik sinafellsbólgu (fasciitis) með drepri og slappleika/lömun/doða í vöðva. Upplýsingum var aflað um 23 tilvik sinafellsbólgu með drepri og 205 tilvik slappleika/lömunar/doða í vöðvum í gagnagrunni markaðsleyfishafa um lyf til notkunar í vöðva. Flest tilvikanna voru vegna fylgikvilla við aðgerð í vöðva. Í útgefnu efni með yfirferð á tilkynningum um hugsanleg tengsl milli bólgueyðandi gigtarlyfja (þar á meðal díklófenaks) og alvarlegrar sýkingar, sérstaklega sinafellsbólgu með drepri, var greint frá 33 tilfellum, þar af 10 banvænum. Tilgáta höfundanna var að bólgueyðandi gigtarlyf kynnu að dylja einkenni sýkingar og gætu þar með valdið því að meðferð hefjist síðar en ella, eða að bólgueyðandi gigtarlyfjum væri ávísað til að meðhöndla það sem gætu verið snemmbúin einkenni sýkingar sem valda drepri í mjúkvæf (Kahn, 1997). Niðurstaða PRAC var að líklega er orsakatengs á milli inndælingarferlisins og slappleika í vöðva, lömunar í vöðva, minnkaðs snertiskyns og drepis á stungustað, en þó er ekki hægt að staðfesta að díklófenak sé orsakavaldur. PRAC ályktaði að fyrir notkun í vöðva skuli telja uppdrep á stungustað í lyfjaupplýsingunum, ef það er ekki talið upp þegar, ásamt varúð um að lækna skuli fara nákvæmlega að leiðbeiningum um notkun í vöðva, til að forðast megi slík tilvik.

Þar af leiðandi, í ljósi niðurstaðna sem birtar eru í samantekt um öryggi lyfsins, var mat PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf varðandi lyf sem innihalda díklófenak (með altæka verkun, að undanskildum munnholslausnum/-úðum og munnskoli) væru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum sem PRAC lagði fram.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir díklófenak (með altæka verkun) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjum sem innihalda díklófenak (lyf með altæka verkun, að undanskildum munnholslausnum/-úðum og munnskoli) sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda díklófenak (með altækri verkun, að undanskildum munnholslausnum/-úðum og munnskoli) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingum (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, strikað yfir texta sem hefur verið eytt)

[Breytingar fyrir öll lyf með altæka verkun (á ekki við um munnholslausrir/-úða og munnskol)]

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.5

[Eyða skal orði úr málsgrein samkvæmt eftirfarandi (málsgreininni skal allri bætt við ef hún er ekki þegar til staðar)]

Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna: Gæta þarf varúðar þar sem samhliða notkun gæti aukið líkur á blæðingu. Þrátt fyrir að klínískar rannsóknir virðist ekki benda til þess að díklófenak hafi áhrif á verkun segavarnarlyfja eru einstök tilvik um aukna áhættu á blæðingu hjá sjúklingum sem fá díklófenak og segavarnarlyf á samhliða. Því er ráðlagt að hafa náið eftirlit með þessum sjúklingum.

- Kafli 4.8

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn „Meltingarfæri“ með tíðni ekki þekkt]

Blóðþurrðarristilbólga

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Hættu að nota <lyfjaheiti> og hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við:

[Bæta skal við eftirfarandi punkti]

- Væga krampa og eymsli í kvið sem byrja stuttu eftir að meðferð með <lyfjaheiti> hefst og þeim fylgja blæðing frá endabarmi eða blóðugur niðurgangur, yfirleitt innan sólarhrings frá því að kviðverkur kemur fram (tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliqqjandi gögnum).

[Breytingar aðeins fyrir lyf til notkunar í vöðva]

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

[Bæta skal við eftirfarandi varúð]

Fara skal nákvæmlega eftir leiðbeiningum um inndælingu í vöðva til að forðast aukaverkanir á stungustað sem geta valdið slappleika í vöðva, lömum í vöðva, minnkuðu snertiskyni og drep á stungustað.

- Kafli 4.8

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn „Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra“ með tíðni ekki þekkt]:

Drep á stungustað

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við með tíðni ekki þekkt]

- **Vefjaskemmdir á stungustað.**

VIÐAUKI III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir framkvæmd þessarar ákvörðunar

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í maí 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	9. júlí 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	7. september 2016

VIÐBÓT I

**Nákvæm útskýring CMDh á vísindalegum ástæðum á ósamræmi í
niðurstöðu frá ráðleggingum PRAC**

Nákvæm útskýring CMDh á vísindalegum ástæðum á ósamræmi í niðurstöðu frá ráðleggingum PRAC

Munur á ráðleggingum PRAC og vísindalegur rökstuðningur fyrir niðurstöðu CMDh

Samkvæmt yfirferð viðmiðunarlandsins á gögnum um öryggi og verkun og að teknu tilliti til athugasemda PRAC var samljóða álit PRAC að jafnvægi á milli áhættu og ávinnings að því er varðar lyf sem innihalda virka efnið díklófenak (með altækri verkun, að undanskildum munnholslausnum/-úðum og munnskoli) væri óbreytt en mælti með eftirfarandi breytingu á skilmálum markaðsleyfisins:

Uppfæra skal kafla 4.5 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs til að uppfæra upplýsingar um milliverkun við segavarnarlyf og til að bæta við aukaverkuninni blóðþurrðarristilbólga með tíðni ekki þekkt. Auk þess skal, aðeins fyrir lyf til notkunar í vöðva, uppfæra kafla 4.4 og 4.8 til að bæta við varúð um hættu á drepri á stungustað og slappleika í vöðva ef lyfið er gefið á rangan hátt. Fylgiseðillinn er uppfærður til samræmis við það.

Ástæður fyrir mun á ráðleggingu PRAC

CMDd taldi að telja skuli upp tíðni (ekki þekkt) einkenni sem samsvara blóðþurrðarristilbólgu í kafla 4 í fylgiseðli, í samræmi við upplýsingar sem bætt er við samantekt á eiginleikum lyfs.

Að teknu tilliti til ráðlegginga PRAC er niðurstaða CMDh að jafnvægi á milli áhættu og ávinnings að því er varðar lyf sem innihalda virka efnið díklófenak (með altækri verkun, að undanskildum munnholslausnum/-úðum og munnskoli) sé óbreytt en mælir samhljóða með eftirfarandi breytingu á skilmálum markaðsleyfisins:

Uppfæra skal kafla 4 í fylgiseðlinum til að bæta við tíðni (ekki þekkt) við lýsingu á einkennum sem samsvara blóðþurrðarristilbólgu, í samræmi breytingar sem gerðar eru í samantekt á eiginleikum lyfs.

[Breytingar fyrir öll lyf með altæka verkun (á ekki við um munnholslausnir/-úða og munnskól)]

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Hættu að nota <lyfjaheiti> og hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við:

[Bæta skal við eftirfarandi punkti]

- **Væga krampa og eymsli í kvið sem byrja stuttu eftir að meðferð með <lyfjaheiti> hefst og þeim fylgja blæðing frá endaparmi eða blóðugur niðurgangur, yfirleitt innan sólarhrings frá því að kviðverkur kemur fram (tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliqqjandi gögnum).**

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per diclofenac, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Una pubblicazione contenente i risultati di un registro nazionale relativo a circa 60 000 pazienti con un primo infarto del miocardio, che assumevano FANS in concomitanza con anticoagulanti, ha riscontrato un aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti trattati con FANS rispetto ai pazienti che non ricevevano alcun FANS (HR 2,02 [IC al 95 %, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Pertanto, il PRAC ha ritenuto che la dicitura attualmente inclusa nelle informazioni sul prodotto, relativa a isolate segnalazioni di un aumento del rischio di emorragia durante il trattamento concomitante con diclofenac e anticoagulanti, dovrebbe essere aggiornata sulla base di questi nuovi dati.

Uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha esaminato tutti i casi di colite ischemica: complessivamente, nella sua banca dati sulla sicurezza ne sono stati individuati 23. In 10 di questi casi non è stato possibile escludere un'associazione causale con diclofenac sulla base di una plausibile associazione temporale (6), della diagnosi di colite ischemica indotta da FANS riferita dagli operatori sanitari con una plausibile associazione temporale (3) e un dechallenge positivo (1). Pertanto, il PRAC ha ritenuto opportuno includere tale reazione avversa nelle informazioni sul prodotto.

Inoltre, uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha esaminato collettivamente i casi di fascite necrotizzante e di intorpidimento/paralisi/debolezza muscolare. Nella sua banca dati sulla sicurezza sono stati individuati rispettivamente 23 casi e 205 eventi per le formulazioni intramuscolari. La maggior parte dei casi era dovuta a complicazioni nella procedura intramuscolare. Una pubblicazione che ha esaminato i casi segnalati di possibile associazione tra FANS (incluso il diclofenac) e infezioni gravi, in particolare fascite necrotizzante, ha individuato 33 segnalazioni di casi, 10 dei quali fatali. Gli autori hanno ipotizzato che i FANS possano occultare i segni di infezione, causando ritardi nel trattamento, o che siano stati prescritti per quelli che erano possibili segni precoci di un'infezione necrotizzante dei tessuti molli (Kahn, 1997). Il PRAC ha concluso che esiste una plausibile relazione causale tra le procedure di iniezione e la debolezza muscolare, la paralisi muscolare, l'ipoestesia e la necrosi nel sito di iniezione; tuttavia, un ruolo causale del diclofenac non può essere confermato. Il PRAC ha ritenuto che, per le formulazioni intramuscolari, la necrosi nel sito di iniezione dovrebbe essere inserita nelle informazioni sul prodotto, se non già inclusa, unitamente a una raccomandazione rivolta ai medici di seguire rigorosamente le istruzioni per l'impiego intramuscolare, in modo da evitare il verificarsi di tali eventi.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nei PSUR esaminati, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche, esclusi gli spray/le soluzioni per mucosa orale e i collutori) fossero giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su diclofenac (formulazioni sistemiche) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche, esclusi gli spray/le soluzioni per mucosa orale e i collutori) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche, esclusi gli spray/le soluzioni per mucosa orale e i collutori) attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a
livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

[Modifiche per tutte le formulazioni sistemiche (non applicabili agli spray/alle soluzioni per mucosa orale e ai collutori)]

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

[Una parola deve essere eliminata da un paragrafo come segue (il paragrafo deve essere aggiunto per intero se non già incluso)]

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela, poiché la somministrazione concomitante potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento. Sebbene le indagini cliniche non sembrino indicare un'influenza di diclofenac sull'azione degli anticoagulanti, vi sono segnalazioni ~~isolate~~ di un aumento del rischio di emorragia nei pazienti che assumono concomitaneamente diclofenac e anticoagulanti. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio di tali pazienti.

- Paragrafo 4.8

[Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla sezione "Patologie gastrointestinali" con frequenza non nota]

Colite ischemica

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Interrompa l'assunzione di <nome del prodotto> e informi immediatamente il medico se nota:

[Deve essere aggiunta una voce all'elenco puntato, formulata come segue]

- **Lievi crampi e dolorabilità addominali che si manifestano poco dopo l'inizio del trattamento con <nome del prodotto>, seguiti da sanguinamento rettale o diarrea sanguinolenta solitamente entro 24 ore dalla comparsa del dolore addominale (frequenza non nota, non può essere stimata dai dati disponibili).**

[Modifiche per le sole formulazioni per iniezione intramuscolare]

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

[Un'avvertenza deve essere aggiunta, formulata come segue]

Le istruzioni per l'iniezione intramuscolare devono essere seguite rigorosamente, per evitare eventi avversi nel sito di iniezione che possono causare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia e necrosi nel sito di iniezione.

- Paragrafo 4.8

[La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla sezione "Infezioni ed infestazioni" con frequenza non nota]

Necrosi nel sito di iniezione

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

[La seguente reazione avversa deve essere aggiunta con frequenza non nota]

- **Danni ai tessuti nella sede di iniezione.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di maggio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	9 luglio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 settembre 2016

APPENDICE I

**Spiegazione dettagliata del CMDh in merito ai motivi scientifici delle
divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC**

Spiegazione dettagliata del CMDh in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Punti di divergenza rispetto alla raccomandazione del PRAC e motivazione scientifica della posizione del CMDh

Sulla base dell'esame dei dati di sicurezza ed efficacia da parte dello Stato membro capofila, e considerando le osservazioni formulate dal PRAC, il PRAC ha ritenuto per consenso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti il principio attivo diclofenac (formulazioni sistemiche, esclusi gli spray/le soluzioni per mucosa orale e i collutori) restasse invariato, ma ha raccomandato che i termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio fossero modificati come segue:

Modifica dei paragrafi 4.5 e 4.8 dell'RCP al fine di aggiornare le informazioni sull'interazione con gli anticoagulanti e aggiungere la reazione avversa colite ischemica con frequenza non nota. Inoltre, per le sole formulazioni intramuscolari, modifica dei paragrafi 4.4 e 4.8 al fine di aggiungere un'avvertenza relativa ai rischi di necrosi nel sito di iniezione e di debolezza muscolare in caso di errata somministrazione. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Motivi delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il CMDh ha ritenuto che la frequenza (non nota) dei sintomi corrispondenti alla colite ischemica dovesse essere elencata nel paragrafo 4 del foglio illustrativo, in linea con le informazioni incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Considerando la raccomandazione del PRAC, il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti il principio attivo diclofenac (formulazioni sistemiche, esclusi gli spray/le soluzioni per mucosa orale e i collutori) resti invariato, ma raccomanda per consenso che i termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio siano modificati come segue:

Aggiornamento del paragrafo 4 del foglio illustrativo con l'aggiunta della frequenza (non nota) alla descrizione dei sintomi corrispondenti alla colite ischemica, in linea con le modifiche introdotte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

[Modifiche per tutte le formulazioni sistemiche (non applicabili agli spray/alle soluzioni per mucosa orale e ai collutori)]

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Interrompa l'assunzione di <nome del prodotto> e informi immediatamente il medico se nota:

[Deve essere aggiunta una voce all'elenco puntato, formulata come segue]

- **Lievi crampi e dolorabilità addominali che si manifestano poco dopo l'inizio del trattamento con <nome del prodotto>, seguiti da sanguinamento rettale o diarrea**

sanguinolenta solitamente entro 24 ore dalla comparsa del dolore addominale
(frequenza non nota, non può essere stimata dai dati disponibili).

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto diklofenako (sisteminio poveikio preparatų) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Publikacija, kurioje buvo pateikti nacionaliniame registre užregistruotų maždaug 60 000 pacientų, kurie patyrė pirmą miokardo infarktą ir tuo pat metu vartojo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir antikoagulantų, rezultatai, prieita prie išvados, kad vartojant NVNU, kraujavimo rizika yra didesnė, nei nevartojant NVNU (rizikos santykis: 2,02 [95 % pasikliautinis intervalas (PI): 1,81–2,26]) (*Olsen*, 2015). Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad į vaistinio preparato informacinius dokumentus šiuo metu įtrauktą informaciją apie tai, kad gaunama pavienių pranešimų apie padidėjusią hemoragijos riziką, kai tuo pat metu vartojamas diklofenakas ir antikoaguliantas, formuluotę reikia atnaujinti, atsižvelgiant į šiuos neseniai gautus duomenis.

Vienas iš registruotojų peržiūrėjo visus išeminio kolito atvejus: jo saugumo duomenų bazėje rasti iš viso 23 užregistruoti tokie atvejai. Dešimtimi iš šių atvejų priežastinės sąsajos su diklofenaku galimybės nebuvo galima atmesti, atsižvelgiant į tikėtiną sąsają laiko požiūriu (6 atvejai), sveikatos priežiūros specialistų nurodytą diagnozę – NVNU sukeltą išeminį kolitą su tikėtina sąsaja laiko požiūriu (3 atvejai) ir teigiamus vaisto vartojimo nutraukimo rezultatus (1 atvejis). Todėl PRAC nusprendė, kad šią nepageidaujamą reakciją būtina įtraukti į vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Be to, registruotojas bendrai peržiūrėjo nekrozuojančio fascito ir raumenų silpnumo ir (arba) paralyžiaus ir (arba) tirpulio atvejus. Registruotojo į raumenis vartojamų preparatų saugumo duomenų bazėje rasti atitinkamai 23 užregistruoti atvejai ir 205 reiškiniai. Dauguma atvejų buvo susiję su vartojimo į raumenis procedūros komplikacijomis. Publikacijoje, kurioje buvo peržiūrėti pranešimai apie individualius galimos sąsajos tarp NVNU (įskaitant diklofenaką) ir sunkios infekcijos, ypač nekrozuojančio fascito, atvejus, nurodyti 33 tokie pranešimai apie individualius atvejus, įskaitant 10 mirtinų atvejų. Autoriai iškėlė hipotezę, kad NVNU gali užmaskuoti infekcijos požymius, dėl to gydymas gali būti pradėtas vėliau, arba kad NVNU galėjo būti išrašyti dėl simptomų, kurie galėjo būti ankstyvi nekrozuojančios minkštųjų audinių infekcijos požymiai (*Kahn*, 1997). PRAC priėjo prie išvados, kad yra tikėtinas priežastinis ryšys tarp injekcijos procedūrų ir raumenų silpnumo, raumenų paralyžiaus, hipestezijos ir injekcijos vietos nekrozės, tačiau priežastinio diklofenako vaidmens negalima patvirtinti. PRAC nusprendė, kad į raumenis vartojamų vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose reikia nurodyti injekcijos vietos nekrozę (jeigu šis reiškinys dar neįtrauktas į sąrašą), taip pat įtraukti įspėjimą gydytojams, kad reikia griežtai laikytis nurodymų dėl vaisto vartojimo į raumenis, siekiant išvengti tų reiškinių.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūretame (-uose) periodiškai atnaujinamame (-uose) saugumo protokole (-uose) pateiktus duomenis, PRAC nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako (sisteminio poveikio preparatų, išskyrus burnos gleivinės tirpalus/purškalus ir burnos skalavimui skirtus preparatus), informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl diklofenako (sisteminio poveikio preparatų), CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra diklofenako, (sisteminio poveikio preparatų, išskyrus burnos gleivinės tirpalus/purškalus ir burnos skalavimui skirtus preparatus) naudos

ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra įregistruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako, (sisteminio poveikio preparatų, išskyrus burnos gleivinės tirpalus/purškalus ir burnos skalavimui skirtus preparatus) arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių)
preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

[Visų sisteminio poveikio preparatų informacinių dokumentų pakeitimai (netaikoma burnos gleivinės tirpalams/purškalams ir burnos skalavimui skirtiems preparatams)]

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

[Pastraipoje reikia išbraukti žodį, kaip nurodyta toliau (reikia įterpti visą pastraipą, jeigu jos dar nėra)]

Antikoagulantai ir trombocitų agregaciją slopinantys vaistiniai preparatai: Rekomenduojama būti atsargiems, nes vienu metu vartojant abiejų šių grupių vaistinių preparatų, gali padidėti kraujavimo rizika. Nors, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, atrodo, kad diklofenakas neturi įtakos antikoagulantų poveikiui, gaunama ~~pavienių~~ pranešimų apie padidėjusią hemoragijos riziką pacientams, kurie tuo pat metu vartoja diklofenaką ir antikoagulantų. Todėl rekomenduojama tokius pacientus atidžiai stebėti.

- 4.8 skyrius

[Organų sistemų klasės (OSK) „Virškinimo trakto sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“]

Išeminis kolitas

Pakuotės lapelis

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus.

Nebevartokite <preparato pavadinimas> ir nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu pastebėtumėte, kad pasireiškė toliau nurodyti reiškiniai.

[Tekstą reikia papildyti šia įtrauka]

- **Nestiprūs pilvo diegliai ir skausmingumas pilvo srityje, prasidedantys netrukus po to, kai pradamas gydymas <preparato pavadinimas>, po kurių, paprastai per 24 valandas nuo pilvo skausmo atsiradimo, prasideda kraujavimas iš tiesiosios žarnos arba viduriavimas su krauju (dažnis nežinomas, negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).**

[Tik į raumenis leidžiamų preparatų informacinių dokumentų pakeitimai]

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

[Tekstą reikia papildyti toliau nurodytu įspėjimu]

Reikia griežtai laikytis leidimo į raumenis instrukcijos, kad būtų išvengta nepageidaujama reakcija injekcijos vietoje, kurios gali sukelti raumenų silpnumą, raumenų paralyžių, hiposteziją ir injekcijos vietos nekrozę.

- 4.8 skyrius

[OSK „Infekcijos ir infestacijos“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“]

Injekcijos vietos nekrozę

Pakuotės lapelis

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

[Tekstą reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“]

- **Audinių pažeidimas injekcijos vietoje**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. gegužės mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. liepos 9 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. rugsėjo 7 d.

I PRIEDĖLIS

Išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų aspektai ir CMD(h) nuomonės mokslinis pagrindas

Remdamasis vadovaujančios valstybės narės atlikta saugumo ir veiksmingumo duomenų peržiūra ir atsižvelgdamas į visas PRAC pateiktas pastabas, PRAC bendru sutarimu nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos diklofenako, (sisteminio poveikio preparatų, išskyrus burnos gleivinės tirpalus/purškalus ir burnos skalavimui skirtus preparatus) naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs, bet rekomendavo rinkodaros leidimo (-ų) sąlygas pakeisti taip:

atnaujinti preparato charakteristikų santraukos 4.5 ir 4.8 skyrius, kad būtų atnaujinta informacija apie sąveiką su antikoagulantais ir nepageidaujamų reakcijų sąrašas būtų papildytas išeminiu kolitu, nurodant, kad jo dažnis nežinomas. Be to, tik į raumenis vartojamų preparatų preparato charakteristikų santraukoje, reikia atnaujinti 4.4 ir 4.8 skyrius, kad jie būtų papildyti įspėjimu dėl injekcijos vietos nekrozės ir raumenų silpnumo rizikos neteisingai suleidus vaisto. Atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų pagrindas

CMD(h) laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į informaciją, nurodytą preparato charakteristikų santraukoje, pakuotės lapelio 4 skyriuje turėtų būti nurodytas išeminio kolito požymius atitinkančių simptomų dažnis („dažnis nežinomas“).

Atsižvelgdama į PRAC rekomendaciją, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos diklofenako, (sisteminio poveikio preparatų, išskyrus burnos gleivinės tirpalus/purškalus ir burnos skalavimui skirtus preparatus) naudos ir rizikos santykis tebėra nepakitęs, bet bendru sutarimu rekomenduoja keisti rinkodaros leidimo (-ų) sąlygas taip:

atnaujinti pakuotės lapelio 4 skyrių, kad išeminio kolito požymius atitinkančių simptomų aprašymas būtų papildytas dažniu („dažnis nežinomas“), atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus.

[Visų sisteminio poveikio preparatų informacinių dokumentų pakeitimai (netaikoma burnos gleivinės tirpalams/purškalams ir burnos skalavimui skirtiems preparatams)]

Pakuotės lapelis

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs.

Nebevartokite <preparato pavadinimas> ir nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu pastebėtumėte:

[Tekstą reikia papildyti šia įtrauka]

- Nestiprūs pilvo diegliai ir skausmingumas pilvo srityje, prasidedantys netrukus po to, kai pradedamas gydymas <preparato pavadinimas>, po kurių, paprastai per 24 valandas nuo pilvo skausmo atsiradimo, prasideda kraujavimas arba viduriavimas su krauju (dažnis nežinomas, negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (PRAC) novērtējuma ziņojumu par diklofenaku (sistēmiski lietojamo zāļu formu), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Publikācijā, kurā tika norādīti valsts reģistra sniegtie dati par aptuveni 60 000 pacientu ar pirmo miokarda infarktu, kuri lieto nestereoīdus pretiekaisuma līdzekļus (NSPL) vienlaikus ar antikoagulantiem, konstatēja palielinātu asiņošanas risku, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēšanā NSPL nelieto (riska attiecība, 2,02 [95 % TI, 1,81–2,26]) (Olsen, 2015). Tāpēc PRAC uzskatīja, ka formulējums, kāds patlaban ir iekļauts zāļu informācijā par atsevišķiem ziņojumiem attiecībā uz palielinātu asiņošanas risku vienlaicīgas ārstēšanas ar diklofenaku un antikoagulantu laikā, ir jāatjaunina saskaņā ar šiem jaunākajiem datiem.

Viens no reģistrācijas apliecības īpašniekiem pārskatīja visus išēmiskā kolīta gadījumus, kopumā no savas drošuma datubāzes iegūstot datus par 23 gadījumiem. No tiem 10 gadījumos cēloņsakarību ar diklofenaku nevarēja izslēgt sakarā ar ticamu īslaicīgu saistību (6 gadījumos), veselības aprūpes speciālista iesniegto ziņojumu par NSPL izraisīta išēmiska kolīta diagnozi ar ticamu īslaicīgu saistību (3 gadījumos) un pozitīvu reakciju pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (1 gadījumā). Tāpēc PRAC uzskatīja par būtisku iekļaut šo blakusparādību zāļu informācijā.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks kumulatīvi izvērtēja nekrotizējoša fascīta un muskuļu vājuma/paralīzes/nejutīguma epizodes. Iegūtie dati par 23 gadījumiem un 205 notikumiem tika izgūti no reģistrācijas apliecības īpašnieka intramuskulāri lietojamo zāļu formu drošuma datubāzes. Vairums šo gadījumu bija saistīti ar komplikācijām intramuskulāro procedūru laikā. Publikācijā, izskatot gadījumu ziņojumus par iespējamo NSPL (tostarp, diklofenaka) saistību ar smagu infekciju, jo īpaši, nekrotizējošo fascītu, tika identificēti 33 gadījumi, no kuriem 10 gadījumi bija letāli. Publikācijas autori izvirzīja hipotēzi, ka NSPL var maskēt infekcijas pazīmes, kavējot ārstēšanas uzsākšanu, vai ka NSPL tika parakstīti, iespējams, agrīnas nekrotizējošo mīksto audu infekcijas pazīmju ārstēšanai (Kahn, 1997). PRAC secināja, ka pastāv ticama cēloņsakarība starp injekcijas procedūrām un muskuļu vājumu, kā arī muskuļu paralīzi, hipoestēziju un audu nekrozi injekcijas vietā, tomēr diklofenaka cēloņsakarību apstiprināt nevarēja. PRAC uzskatīja, ka zāļu informācijā ir jānorāda informācija par intramuskulāri lietojamu zāļu formu izraisītu audu nekrozi injekcijas vietā, ja vien tā jau nav iekļauta, kopā ar brīdinājumu ārstiem stingri ievērot norādījumus par intramuskulāri lietojamu zāļu lietošanu, lai novērstu šādu epizožu rašanos.

Tāpēc, ņemot vērā PADZ pieejamos datus, PRAC secināja, ka izmaiņas diklofenaku saturošu zāļu (sistēmiski lietojamu zāļu formu, izņemot mutes dobumā lietojamos šķīdumus/aerosolus un mutes skalošanas līdzekļus) zāļu informācijā ir pamatotas.

CMDh piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas apliecības(-u) izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par diklofenaku (sistēmiski lietojamo zāļu formu), CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska attiecība diklofenaku saturošām zālēm (sistēmiski lietojamo zāļu formām, izņemot mutes dobumā lietojamos šķīdumus/aerosolus un mutes skalošanas līdzekļus) ir nemainīga, ja vien tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh uzskata, ka sakarā ar šo vienoto PADZ novērtējumu zālēm ir jāmaina reģistrācijas apliecība(-as). Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur diklofenaku (sistēmiski lietojamo zāļu formas, izņemot mutes dobumā lietojamos šķīdumus/aerosolus un mutes skalošanas līdzekļus), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas apliecības.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

[Grozījumi visām sistēmiski lietojamo zāļu formām (neattiecas uz mutes dobumā lietojamajiem šķīdumiem/aerosoliem un mutes skalošanas līdzekļiem)]

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

[Punktā svītro šādu vārdu (jāpievieno viss punkts, ja tas vēl nav iekļauts)]

Antikoagulanti un antiagreganti Vienlaicīga zāļu ievadīšana var palielināt asiņošanas risku, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Lai gan klīnisko pētījumu dati neliecina par diklofenaka ietekmi uz antikoagulantu darbību, tika saņemti ~~atsevišķi~~ ziņojumi par palielinātu asiņošanas risku pacientiem, kuri saņem diklofenaku un antikoagulantus vienlaicīgi. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama cieša klīniskā uzraudzība.

- 4.8. apakšpunkts

[Orgānu sistēmu klasifikācijā "Kuņģa -zarnu trakta traucējumi" ar biežumu "nav zināmi" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība]

Išēmisks kolīts

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Pārtrauciet lietot <zāļu nosaukums> un pastāstiet par to savam ārstam, ja Jums rodas:

[Jāpievieno šāda aizzīme]

- **Vieglas pakāpes krampji un sāpes vēderā, kas sākas neilgi pēc terapijas uzsākšanas ar <zāļu nosaukums>, kam seko taisnās zarnas asiņošana vai asinaina caureja, parasti 24 stundu laikā pēc vēdera sāpju parādīšanās (biežums nav zināms, nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).**

[Grozījumi attiecināmi tikai uz intramuskulāru injekciju zāļu formām]

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

[Jāpievieno šāds brīdinājums]

Stingri ievērot instrukcijas intramuskulāras injekcijas veikšanai, lai novērstu nevēlamas blakusparādības injekcijas vietā, kas var izraisīt muskuļu vājumu, muskuļu paralīzi, hipoestēziju un audu nekrozi injekcijas vietā.

- 4.8. apakšpunkts

[Orgānu sistēmu klasifikācijā "Infekcijas un infestācijas" ar biežumu "nav zināmi" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība]

Audu nekroze injekcijas vietā

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

[Ar biežumu "nav zināmi" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība]

- **Audu bojājums injekcijas vietā**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana:	<i>CMDh</i> sanāksmē 2016. gada maijā
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 9. jūlijā
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 7. septembrī

I PIELIKUMS

Zinātniskie secinājumi un *CMDh* detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no *PRAC* rekomendācijām

Zinātniskie secinājumi un CMDh detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC rekomendācijām

Atšķirības no PRAC rekomendācijām un CMDh nostājas zinātniskais pamatojums

Pamatojoties uz vadošās dalībvalsts pārskatītajiem datiem par zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti, un ņemot vērā visus PRAC sniegtos komentārus, PRAC vienprātīgi uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur aktīvo vielu diklofenaku (sistēmiski lietojamo zāļu formas, izņemot mutes dobumā lietojamās šķīdumus/aerosolus un mutes skalošanas līdzekļus), ir nemainīga, taču sniedza ieteikumus veikt šādas izmaiņas reģistrācijas apliecības nosacījumos:

atjaunot zāļu apraksta 4.5. un 4.8. apakšpunktā informāciju par mijiedarbību ar antikoagulantiem un iekļaut nevēlamu blakusparādību "išēmisks kolīts" ar biežumu "nav zināmi". Turklāt, attiecībā tikai uz intramuskulāri lietojamām zālēm atjaunot 4.4. un 4.8. apakšpunktu, iekļaujot brīdinājumu par audu nekrozes veidošanās risku injekcijas vietā un muskuļu vājuma iespējamību nepareizas ievadīšanas gadījumā. Attiecīgi tiek atjaunināta lietošanas instrukcija.

Pamatojums atšķirībām no PRAC rekomendācijām

CMDh uzskatīja, ka zāļu lietošanas instrukcijas 4. punktā atbilstoši zāļu aprakstā norādītajai informācijai ir jāiekļauj išēmiskā kolīta simptomu biežums (nav zināmi).

Ņemot vērā PRAC ieteikumus, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur aktīvo vielu diklofenaku (sistēmiski lietojamo zāļu formas, izņemot mutes dobumā lietojamās šķīdumus/aerosolus un mutes skalošanas līdzekļus), ir nemainīga, taču vienprātīgi ieteica veikt šādas izmaiņas reģistrācijas apliecības nosacījumos:

atjaunināt zāļu lietošanas instrukcijā 4. punktu, pievienojot išēmiskā kolīta simptomu aprakstu ar biežumu "nav zināmi" atbilstoši zāļu apraksta ieviestajām izmaiņām.

[Grozījumi visām sistēmiski lietojamo zāļu formām (neattiecas uz mutes dobumā lietojamajiem šķīdumiem/aerosoliem un mutes skalošanas līdzekļiem)]

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Pārtrauciet lietot <zāļu nosaukums> un pastāstiet par to savam ārstam, ja Jums rodas:

[Jāpievieno šāda aizzīme]

- **Vieglas pakāpes krampji un sāpes vēderā, kas sākas neilgi pēc terapijas uzsākšanas ar <zāļu nosaukums>, kam seko taisnās zarnas asiņošana vai asinaina caureja parasti 24 stundu laikā pēc vēdera sāpju parādīšanās (biežums nav zināmi, nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).**

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini
tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal diclofenac (formulazzjonijiet sistemici), il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Pubblikazzjoni li tirrapporta r-riżultati ta' reġistru nazzjonali ta' madwar 60,000 pazjent bl-ewwel infart mijokardijaku u li jieħdu NSAIDs konkomittanti u antikoagulanti sabet żieda fir-riskju ta' fsada b'kura b'NSAID meta mqabbel mal-ebda kura b' NSAID (proporzjon ta' periklu, 2.02 [95% CI, 1.81-2.26]) (Olsen, 2015). Għaldaqstant il-PRAC ikkunsidra li l-informazzjoni inkluża bħalissa fl-informazzjoni dwar il-prodott li rapporti iżolati ta' żieda fir-riskju ta' emorraġija waqt il-kura konkomittanti b'diclofenac u b'antikoagulant jeħtieġ li tkun aġġornata skont din id-data reċenti.

Wieħed mill-MAHs evalwai il-każijiet kollha ta' kolite iskemika: b'kollox ingabru 23 mid-database tas-sigurtà tiegħu. F'10 minn dawn il-każijiet, assoċjazzjoni każwali ma' diclofenac ma setgħetx tiġi eskluża meta titqies l-assoċjazzjoni temporali plawżibbli (6), professjonista tal-kura tas-saħħa rrapporta dijanjożi ta' kolite iskemika kkaġunata mill-NSAIDs b'assoċjazzjoni temporali plawżibbli (3) u rtirar (tal-medicina sospettata) pożittiv (1). Għaldaqstant il-PRAC ikkunsidra bħala rilevanti li jinkludi din ir-reazzjoni avversa fl-informazzjoni dwar il-prodott (PI).

Barra minn hekk, l-MAH evalwa b'mod kumulattiv każijiet ta' faxxite li tinnekrotizza u dgħufija/paraliżi/tnefnim tal-muskoli. 23 każ u 205 avvenimenti rispettivament ingabru mid-database tas-sigurtà tiegħu għal formulazzjonijiet intramuskolari. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu minħabba kumplikazzjonijiet ta' proċedura intramuskolari. Publikazzjoni li evalwat rapporti tal-każijiet ta' assoċjazzjoni possibbli bejn l-NSAIDs (inkluż diclofenac) u infezzjoni serja speċjalment faxxite li tinnekrotizza identifikat 33 rapport ta' każijiet inkluż 10 każijiet fatali. L-awturi għamlu ipoteżi li l-NSAIDs jistgħu jgħattu s-sinjali ta' infezzjoni li jwassal għall-kura ttardjata jew li l-NSAIDs kienu mogħtija sabiex jikkuraw dak li setgħu kienu sinjali bikrija ta' infezzjoni ta' tessuti rotob li jinnekrotizzaw (Kahn, 1997). Il-PRAC ikkonkluda li hemm relazzjoni kawżali plawżibbli bejn il-proċeduri tal-injezzjoni u d-dgħufija tal-muskoli, paraliżi tal-muskoli, ipostesija u nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, madankollu ma jistax jiġi kkonfermat rwol kawżali ta' diclofenac. Il-PRAC ikkunsidra li għal formulazzjonijiet intramuskolari, in-nekrozi fis-sit tal-injezzjoni jenħtieġ li tkun elenkata fil-PI jekk ma tkunx diġà inkluża, flimkien ma' twissija għat-tobba sabiex isegwu strettament l-istruzzjonijiet għall-użu intramuskolari sabiex jevitaw li jsejtnu dawk l-avvenimenti.

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSUR(s) evalwati, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici, minbarra soluzzjonijiet/sprejs għall-membrana mukuża tal-ħalq u formulazzjonijiet tal-ħasil tal-ħalq), kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal diclofenac (formulazzjonijiet sistemici) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici, minbarra soluzzjonijiet/sprejs għal membrana mukuża tal-ħalq u formulazzjonijiet tal-ħasil tal-ħalq) mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali oħra li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici, minbarra soluzzjonijiet/sprejs għal membrana mukuża tal-ħalq u formulazzjonijiet tal-ħasil tal-ħalq) huma awtorizzati attwalment fl-UE

jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ukoll jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzata(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~) >

[Emendi għall-formulazzjonijiet sistemiċi kollha (mhux applikabbli għal soluzzjonijiet / sprejs għal membrana mukuża tal-ħalq u formulazzjonijiet tal-ħasil tal-ħalq)]

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.5

[Jenħtieg li titħassar kelma minn paragrafu kif ġej (il-paragrafu għandu jiġi miżjud kollu jekk mhuwiex diġà inkluż)]

Antikoagulanti u sustanzi kontra l-pjastrini: Huwa rrakkomandat li tintuża kawtela minħabba li l-għoti konkonnittanti jista' jżid ir-riskju ta' fsada. Għalkemm ma jidherx li l-investigazzjonijiet kliniċi jindikaw li diclofenac jaffettwa l-azzjoni tal-antikoagulanti, hemm rapporti ~~izolati~~ ta' żieda fir-riskju ta' emorraġija f'pazjenti li jirċievu diclofenac u antikoagulanti b'mod konkonnittanti. Għaldaqstant huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' pazjenti bħal dawn.

- Sezzjoni 4.8

[Ir-reazzjoni avversa li ġejja jenħtieg li tiżdied taħt l-SOC "Disturbi gastrointestinali" bi frekwenza mhux magħrufa]

Kolite iskemika

Fuljett ta' Tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medċina oħra, din il-medċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidherx f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji

Ieqaf uża <isem tal-prodott> u għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota:

[Għandha tiżdied twissija kif ġej]

- **Buġhawwieġ ħafif u sensittività fiż-żaqq, li jibdew ftit wara l-bidu tal-kura b'<isem tal-prodott> u wara fsada mir-rektum jew dijarea bid-demm ġeneralment fi żmien 24 siegħa mill-bidu tal-uġiġħ fiż-żaqq (frekwenza mhux magħrufa, ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).**

[Emendi għal formulazzjonijiet tal-injezzjoni intramuskolari biss]

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

[Għandha tiżdied twissija kif ġej]

L-istruzzjonijiet għal injezzjoni intramuskolari jenħtieġ li jiġu segwiti strettament sabiex jiġu evitati avvenimenti avversi fis-sit tal-injezzjoni, li jistgħu jirriżultaw fi dqhufija tal-muskoli, paralizi tal-muskoli, ipotesija u nekrozi fis-sit tal-injezzjoni.

- Sezzjoni 4.8

[Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin jenħtieġ li jiżdiedu taħt l-SOC "Infezzjonijiet u infestazzjonijiet" bi frekwenza mhux magħrufa]

Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni

Fuljett ta' Tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medċina oħra, din il-medċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

[Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied bi frekwenza mhux magħrufa]

- **Isara fit-tessut fis-sit tal-injezzjoni**

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Mejju 2016
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	9 ta' Lulju 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	7 ta' Settembru 2016

APPENDIĊI I

**Spjegazzjoni dettaljata tas-CMDh tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi
mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Spjegazzjoni dettaljata tas-CMDh tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Il-punti ta' differenzi mir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC u r-raġunament xjentifiku tal-pożizzjoni tas-CMDh

Abbażi tar-rieżami tad-data dwar is-sigurtà u l-effikaċja mill-Istat Membru Mexxej u meta jitqies kwalunkwe kumment ipprovdut mill-PRAC, il-PRAC ikkunsidra b'kunsens li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva diclofenac (formulazzjonijiet sistemiċi, minbarra soluzzjonijiet/sprejs għal membrana mukuża tal-ħalq u formulazzjonijiet tal-ħasil tal-ħalq) jibqa' l-istess iżda jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq jeħtieġ li jkunu varjati kif ġej:

Aġġornament tas-sezzjonijiet 4.5 u 4.8 tal-SmPC sabiex tiġi aġġornata l-informazzjoni dwar l-interazzjoni ma' antikoagulanti u sabiex tiżdied ir-reazzjoni avversa ta' kolite iskemika bi frekwenza mhux magħrufa. Barra minn hekk, għall-formulazzjonijiet intramuskolari biss, aġġornament tas-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 sabiex iżżid twissija rigward ir-riskji ta' nekrozi fis-sit tal-injezzjoni u dgħufija tal-muskoli f'każ ta' għoti mhux korrett. Il-fuljett ta' tagħrif ġie aġġornat kif xieraq.

Raġunijiet għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Is-CMDh ikkunsidra li l-frekwenza (mhux magħrufa) tas-sintomi li jikkorrispondu ma' kolite iskemika jeħtieġ li tkun elenkata fis-sezzjoni 4 tal-fuljett ta' tagħrif, skont l-informazzjoni li qed tiġi inkluża fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Meta titqies ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva diclofenac (formulazzjonijiet sistemiċi, minbarra soluzzjonijiet/sprejs għal membrana mukuża tal-ħalq u formulazzjonijiet tal-ħasil tal-ħalq) jibqa' l-istess iżda jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq jenħtieġ li jkunu varjati kif ġej:

Aġġornament ta' sezzjoni 4 tal-fuljett ta' tagħrif sabiex tiżdied il-frekwenza (mhux magħrufa) għad-deskrizzjoni tas-sintomi li jikkorrispondu ma' kolite iskemika, skont il-bidliet li qegħdin jiġu introdotti fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

[Emendi għall-formulazzjonijiet sistemiċi kollha (mhux applikabbli għal soluzzjonijiet/sprejs għal membrana mukuża tal-ħalq u formulazzjonijiet tal-ħasil tal-ħalq)]

Fuljett ta' Tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji

Ieqaf uża <isem tal-prodott> u għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota:

[Għandha tiżdied twissija kif ġej]

- **Bughawwieġ ħafif u sensittività fiż-żaqq, li jibdew ftit wara l-bidu tal-kura b'<isem tal-prodott> u wara fsada mir-rektum jew dijarea bid-demm ġeneralment fi żmien 24 siegħa mill-bidu tal-uġiġħ fiż-żaqq (frekwenza mhux magħrufa, ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).**

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor diclofenac (systemische toedieningsvormen), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In een publicatie met de resultaten van een nationaal register van circa 60.000 patiënten met een eerste myocardinfarct die gelijktijdig NSAID's en anticoagulantia gebruikten, werd bij behandeling met een NSAID een hoger bloedingsrisico gevonden dan bij behandeling zonder NSAID (hazard ratio, 2,02 [95%-BI; 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Het PRAC was daarom van mening dat de huidige formulering in de productinformatie inzake geïsoleerde meldingen van een verhoogd risico op hemorragie tijdens gelijktijdige behandeling met diclofenac en een anticoagulans dient te worden bijgewerkt in lijn met deze recente gegevens.

Een van de vergunninghouders beoordeelde alle gevallen van ischemische colitis: in diens veiligheidsdatabank werden er in totaal 23 gevonden. In tien van deze gevallen kon een oorzakelijk verband met diclofenac niet worden uitgesloten vanwege een aannemelijk temporeel verband (6), een door een professionele zorgverlener gemelde diagnose van door NSAID's geïnduceerde ischemische colitis met een aannemelijk temporeel verband (3) en een positief effect bij wegnemen van de provocatie (1). Het PRAC achtte het dan ook relevant deze bijwerking op te nemen in de productinformatie (PI).

Daarnaast beoordeelde de vergunninghouder cumulatief gevallen van necrotiserende fasciitis en spierzwakte/spierverlamming/gevoelloosheid. In diens veiligheidsdatabank voor intramusculaire formuleringen werden respectievelijk 23 gevallen en 205 voorvallen gevonden. De meeste gevallen waren complicaties door de intramusculaire procedure. Een publicatie waarin gerapporteerde gevallen werden beoordeeld van een mogelijk verband tussen NSAID's (onder meer diclofenac) en ernstige infectie, met name necrotiserende fasciitis, werden 33 gevallen geïdentificeerd waaronder tien gevallen met fatale afloop. De auteurs veronderstelden dat NSAID's de tekenen van infectie kunnen maskeren, resulterend in een vertraagde behandeling, of dat er NSAID's werden voorgeschreven voor de behandeling van wat mogelijk de eerste tekenen waren van een necrotiserende wekedeleninfectie (Kahn, 1997). Het PRAC concludeerde dat er een aannemelijk oorzakelijk verband bestaat tussen de injectieprocedures en spierzwakte, spierverlamming, hypo-esthesie en injectieplaatsnecrose; een oorzakelijke rol van diclofenac kan echter niet worden bevestigd. Het PRAC oordeelde dat voor intramusculaire formuleringen injectieplaatsnecrose in de productinformatie moet worden vermeld als dit nog niet het geval is, met een waarschuwing voor artsen om de aanwijzingen voor intramusculair gebruik strikt op te volgen om het optreden van dergelijke voorvallen te voorkomen.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens in de beoordeelde PSUR('s), van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die diclofenac (systemische toedieningsvormen, met uitzondering van oplossingen/sprays voor oromucosaal gebruik en formuleringen voor mondspoeling) bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor diclofenac (systemische formuleringen) is de CMD(h) van mening dat de baten/risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) diclofenac (systemische formuleringen, met uitzondering van oplossingen/sprays voor oromucosaal gebruik en

formuleringen voor mondspoeling) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die diclofenac (systemische formuleringen, met uitzondering van oplossingen/sprays voor oromucosaal gebruik en formuleringen voor mondspoeling) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

[Wijzigingen voor alle systemische formuleringen (niet van toepassing op oplossingen/sprays voor oromucosaal gebruik en formuleringen voor mondspoeling)]

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

[Uit een paragraaf moet een woord worden verwijderd, als volgt (de paragraaf moet in zijn geheel worden toegevoegd als deze nog niet is opgenomen)]

Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers: voorzichtigheid is geboden aangezien gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen. Hoewel klinische onderzoeken er niet op lijken te wijzen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er ~~geïsoleerde~~ meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

- Rubriek 4.8

[De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOK 'Maagdarmstelselaandoeningen' met de frequentie niet bekend]

Ischemische colitis

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Stop het gebruik van <productnaam> en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u het volgende opmerkt:

[Een opsommingsteken dient te worden toegevoegd, als volgt]

- **Lichte buikkrampen en gevoeligheid van de buik die optreden kort na aanvang van de behandeling met <productnaam> en worden gevolgd door bloedverlies uit de endeldarm of bloederige diarree doorgaans binnen 24 uur na het eerste optreden van de buikpijn (frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).**

[Wijzigingen uitsluitend voor formuleringen voor intramusculaire injectie]

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

[Een waarschuwing dient te worden toegevoegd, als volgt]

De aanwijzingen voor intramusculaire injectie moeten strikt worden gevolgd om bijwerkingen op de injectieplaats te voorkomen die kunnen resulteren in spierzwakte, spierverlamming, hypo-esthesie en injectieplaatsnecrose.

- Rubriek 4.8

[De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOK 'Infecties en parasitaire aandoeningen' met de frequentie niet bekend]

Injectieplaatsnecrose

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

[De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd met de frequentie niet bekend]

- **Weefselschade op de injectieplaats.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Mei 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	9 juli 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 september 2016

AANHANGSEL I

Gedetailleerde toelichting van de CMD(h) betreffende de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Gedetailleerde toelichting van de CMD(h) betreffende de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Punten van verschil met de aanbeveling van het PRAC en wetenschappelijke onderbouwing van het CMD(h)-standpunt

Afgaande op de beoordeling van gegevens inzake veiligheid en werkzaamheid door de leidende lidstaat en rekening houdend met eventuele opmerkingen van het PRAC, was het PRAC unaniem van oordeel dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen die de werkzame stof diclofenac (systemische formuleringen behalve oplossingen/sprays voor oromucosaal gebruik en formuleringen voor mondspoeling) bevatten ongewijzigd blijft, maar heeft wel aanbevolen dat de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen als volgt dienen te worden gewijzigd:

Update van rubriek 4.5 en 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken om de informatie over interactie met anticoagulantia bij te werken en de bijwerking ischemische colitis met een frequentie 'niet bekend' toe te voegen. Daarnaast ook, maar uitsluitend voor intramusculaire formuleringen, een update van rubriek 4.4 en 4.8 door toevoeging van een waarschuwing met betrekking tot de risico's op injectieplaatsnecrose en spierzwakte in geval van onjuiste toediening. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Redenen voor verschillen met de aanbeveling van het PRAC

De CMD(h) was van mening dat de frequentie (niet bekend) van de symptomen die overeenkomen met ischemische colitis dient te worden vermeld in rubriek 4 van de bijsluiter, in lijn met de informatie die wordt opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken.

Rekening houdend met de aanbeveling van het PRAC is de CDM(h) van mening dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen die de werkzame stof diclofenac (systemische formuleringen behalve oplossingen/sprays voor oromucosaal gebruik en formuleringen voor mondspoeling) bevatten ongewijzigd blijft maar beveelt unaniem aan dat de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen als volgt dienen te worden gewijzigd:

Update van rubriek 4 van de bijsluiter door toevoeging van de frequentie (niet bekend) aan de beschrijving van de symptomen die overeenkomen met ischemische colitis, in lijn met de wijzigingen die in de samenvatting van de productkenmerken worden ingevoerd.

[Wijzigingen voor alle systemische formuleringen (niet van toepassing op oplossingen/sprays voor oromucosaal gebruik en formuleringen voor mondspoeling)]

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Stop het gebruik van <productnaam> en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u het volgende opmerkt:

[Een opsommingsteken dient te worden toegevoegd, als volgt]

- Lichte buikkrampen en gevoeligheid van de buik die optreden kort na aanvang van de behandeling met <productnaam> en worden gevolgd door bloedverlies uit de endeldarm of bloederige diarree doorgaans binnen 24 uur na het eerste optreden van de buikpijn (frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av vilkårene for
markedsføringstillatelsen(e)**

Vitenskapelige konklusjoner

Hensyntatt vurderingsrapporten fra det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) angående periodiske sikkerhetsrapport(er) (Periodic Safety Update Reports, PSUR) for diklofenak (systemiske formuleringer) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

En publisasjon som presenterte resultatene fra et nasjonalt register med cirka 60 000 pasienter med et første hjerteinfarkt og ledsagende bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) og antikoagulantia, fant en forhøyet risiko for blødning ved NSAID-behandling sammenlignet med ingen NSAID-behandling (hasardratio, 2,02 [95 % CI, 1,81–2,26]) (Olsen, 2015). PRAC fant derfor at den gjeldende ordlyden i produktinformasjonen om isolerte rapporter om en forhøyet risiko for blødning under ledsagende behandling med diklofenak og antikoagulantia, bør oppdateres i tråd med denne nyere informasjonen.

En av innehaverne av markedsføringstillatelser (MAH) gjennomgikk samtlige tilfeller av iskemisk kolitt: I alt 23 ble funnet i sikkerhetsdatabasen. I 10 av tilfellene kunne en kausal sammenheng med diklofenak ikke utelukkes i lys av en plausibel tidsmessig sammenheng (6), helsepersonell rapporterte diagnostisering av NSAID-fremkalt iskemisk kolitt med plausibel tidsmessig sammenheng (3) og positiv seponering (1). PRAC fant det derfor relevant å inkludere denne bivirkningen i produktinformasjonen (PI).

En MAH foretok dessuten en samlet gjennomgang av tilfeller av nekrotiserende fasciitt og muskelsvekkelse/lammelse/nummenhet. Henholdsvis 23 tilfeller og 205 hendelser ble funnet i sikkerhetsdatabasen for intramuskulære formuleringer. De fleste tilfellene skyldtes komplikasjoner ved intramuskulære prosedyrer. En publisasjon som gjennomgikk rapporterte tilfeller av en mulig sammenheng mellom NSAID-er (herunder diklofenak) og alvorlig infeksjon, spesielt nekrotiserende fasciitt, identifiserte 33 rapporterte tilfeller, herav 10 fatale tilfeller. Forfatterens hypotese var at NSAID-er kan dekke over tegnene på infeksjon og føre til forsinket behandling, eller at NSAID-er ble foreskrevet som behandling for det som kan ha vært tidlige tegn på en nekrotiserende bløtvevsinfeksjon (Kahn, 1997). PRAC konkluderte med at det er en plausibel kausal sammenheng mellom injeksjonsprosedyrer og muskelsvekkelse, muskellammelse, hypoestesi og nekrose på injeksjonsstedet, mens en kausal rolle for diklofenak ikke kan bekreftes. PRAC fant at nekrose på injeksjonsstedet bør oppgis i produktinformasjonen for intramuskulære formuleringer hvis det ikke inngår allerede, sammen med en advarsel til leger om at instruksjonene for intramuskulær bruk må følges for å unngå at slike hendelser inntreffer.

I lys av dataene presentert i de(n) gjennomgåtte PSUR-en(e), anser PRAC det derfor som nødvendig å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder diklofenak (systemiske formuleringer, unntatt oromukosale løsninger/spray og munnskyllformuleringer).

CMDh slutter seg til PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring av vilkårene i markedsføringstillatelsen(e)

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene angående diklofenak (systemiske formuleringer) er CMDh av den oppfatning at nytte/risikoforholdet for legemidler som inneholder diklofenak (systemiske formuleringer, unntatt oromukosale løsninger/spray og munnskyllformuleringer), forblir uendret, med forbehold om de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av den aktuelle PSUR-en, bør endres. Ettersom flere legemidler som inneholder diklofenak (systemiske formuleringer, unntatt oromukosale løsninger/spray og munnskyllformuleringer), nå er godkjent i EU eller vil bli

gjenstand for fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)>

[Endringer for alle systemiske formuleringer (gjelder ikke oromukosale løsninger/spray og munnskyllformuleringer)]

Preparatomtale

- Avsnitt 4.5

[Et ord skal slettes fra et avsnitt på følgende måte (avsnittet skal tilføyes i sin helhet hvis det ikke allerede er tatt inn)]

Antikoagulantia og platehemmere: Det anbefales å utvise forsiktighet ettersom ledsagende administrering kan øke risikoen for blødning. Selv om kliniske undersøkelser ikke ser ut til å indikere at diklofenak har betydning for virkningen av antikoagulantia, foreligger det ~~isolerte~~ rapporter om en forhøyet risiko for blødning hos pasienter som mottar diklofenak og ledsagende antikoagulantia. Tett oppfølging av slike pasienter anbefales derfor.

- Avsnitt 4.8

[Følgende bivirkning skal tilføyes under SOC «Gastrointestinale sykdommer» med ukjent frekvens:

Iskemisk kolitt

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

I likhet med alle andre legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får dem.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Avslutt bruken av <produktnavn> og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever:

[Et kulepunkt skal tilføyes som følger]

- **Lette kramper og ømhet i magen, som opptrer kort tid etter påbegynt behandling med <produktnavn> og etterfølges av rektal blødning eller blodig diaré, vanligvis innen 24 timer etter at magesmertene begynte (ukjent frekvens, kan ikke anslås ut fra de tilgjengelige dataene).**

[Endringer bare for formuleringer til intramuskulær injeksjon]

Preparatomtale

- Avsnitt 4.4

[En advarsel skal tilføyes som følger]

Instruksjonene for intramuskulær injeksjon må følges nøye for å unngå skadevirkninger på injeksjonsstedet, som kan føre til muskelsvekkelse, muskellammelse, hypoestesi og nekrose på injeksjonsstedet.

- Avsnitt 4,8

[Følgende bivirkning skal tilføyes under SOC «Infeksjon og infestasjoner» med ukjent frekvens]

Nekrose på injeksjonsstedet

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

I likhet med alle andre legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får dem.

[Følgende bivirkning skal tilføyes med ukjent frekvens]

- **Vevsskade på injeksjonsstedet.**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte mai 2016
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	9. juli 2016
Medlemsstatene følger innstillingen (MAH sender inn melding om endring):	7. september 2016

TILLEGG I

**Detaljert beskrivelse fra CMDh av det vitenskapelige grunnlaget for
uoverensstemmelsen med PRACs anbefaling**

Detaljert beskrivelse fra CMDh av det vitenskapelige grunnlaget for uoverensstemmelsen med PRACs anbefaling

Punkter som avviker fra PRACs anbefaling, og vitenskapelig begrunnelse for CMDhs synspunkt

På basis av data om sikkerhet og effekt fra den ledende medlemsstaten og hensyntatt eventuelle kommentarer fra PRAC, fant PRAC ved konsensus at nytte/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet diklofenak (systemiske formuleringer, unntatt oromukosale løsninger/spray og munnskyllformuleringer), forblir uendret, men anbefalte å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) som følger:

Oppdatering av avsnittene 4.5 og 4.8 i preparatomtalen for å oppdatere informasjon om interaksjon med antikoagulantia samt tilføyelse av bivirkningen iskemisk kolitt med ukjent frekvens. I tillegg, bare for intramuskulære formuleringer, oppdatering av avsnittene 4.4 og 4.8 for å legge til en advarsel om risikoen for nekrose og muskelsvekkelse på injeksjonsstedet i tilfelle feilaktig administrering. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

Grunnlaget for uoverensstemmelsen med PRACs anbefaling

CMDh anså at frekvensen (ukjent) av symptomer tilsvarende iskemisk kolitt bør anføres i avsnitt 4 av pakningsvedlegget, i tråd med informasjonen som fremgår av preparatomtalen.

Hensyntatt PRACs anbefaling er CMDh av den oppfatning at nytte/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet diklofenak (systemiske formuleringer, unntatt oromukosale løsninger/spray og munnskyllformuleringer), forblir uendret, men anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) endres som følger:

Oppdatering av avsnitt 4 i pakningsvedlegget for å ta med frekvensen (ukjent) i beskrivelsen av symptomer tilsvarende iskemisk kolitt, i tråd med endringene som innføres i preparatomtalen.

[Endringer for alle systemiske formuleringer (gjelder ikke oromukosale løsninger/spray og munnskyllformuleringer)]

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

I likhet med alle andre legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får dem.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Avslutt bruken av <produktnavn> og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever:

[Et kulepunkt skal tilføyes som følger]

- **Lette kramper og ømhet i magen, som opptrer kort tid etter påbegynt behandling med <produktnavn> og etterfølges av rektal blødning eller blodig diaré, vanligvis innen 24 timer etter at magesmertene begynte (ukjent frekvens, kan ikke anslås ut fra de tilgjengelige dataene).**

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących diklofenaku (w postaciach do podawania ogólnego), wnioski naukowe są następujące:

W publikacji opisującej wyniki krajowego rejestru około 60 000 pacjentów z pierwszym zawałem serca, przyjmujących równocześnie lek z grupy NLPZ i leki przeciwzakrzepowe, stwierdzono zwiększone ryzyko krwawienia u pacjentów otrzymujących NLPZ niż u pacjentów nie stosujących takiego leczenia [współczynnik ryzyka 2,02 (95% CI: 1,81 – 2,26)] (Olsen, 2015). Z tego względu komitet PRAC uznał, że zawarte aktualnie w drukach informacyjnych sformułowanie o pojedynczych doniesieniach o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe, należy zaktualizować zgodnie z najnowszymi danymi.

Jeden z podmiotów odpowiedzialnych przeprowadził przegląd wszystkich przypadków niedokrwiennego zapalenia okrężnicy: w jego bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania znaleziono łącznie 23 takie przypadki. W 10 z nich nie można było wykluczyć związku przyczynowego ze stosowaniem diklofenaku, z uwagi na prawdopodobny związek czasowy (6) oraz zgłoszone przez przedstawicieli personelu medycznego rozpoznania niedokrwiennego zapalenia okrężnicy wywołanego przez NLPZ z prawdopodobnym związkiem czasowym (3) i pozytywnym wynikiem odstawienia leku (1). Z tego względu PRAC uznał za właściwe uwzględnienie tego działania niepożądanego w drukach informacyjnych.

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny przeprowadził całościowy przegląd przypadków martwiczego zapalenia powięzi oraz osłabienia, porażenia lub drętwienia mięśni. W jego bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania domięśniowych postaci leków znaleziono odpowiednio 23 przypadki i 205 zdarzeń. Większość przypadków wynikała z powikłań po wstrzyknięciu domięśniowym. W publikacji zawierającej przegląd doniesień kazuistycznych o możliwym związku między stosowaniem leku z grupy NLPZ (w tym diklofenaku) a ciężkimi zakażeniami, w tym zwłaszcza martwiczym zapaleniem powięzi, zidentyfikowano 33 takie doniesienia, w tym 10 opisujących przypadki śmiertelne. Autorzy postawili hipotezę, że NLPZ mogą maskować objawy zakażenia, co prowadzi do opóźnienia w leczeniu, lub że NLPZ mogły być przepisywane w celu leczenia stanów, które mogły stanowić wczesne objawy martwiczego zakażenia tkanek miękkich (Kahn, 1997). Komitet PRAC doszedł do wniosku, że istnieje prawdopodobny związek przyczynowy pomiędzy zabiegami wstrzyknięć a osłabieniem mięśni, porażeniem mięśni, niedoczulicą i martwicą w miejscu wstrzyknięcia. Przyczynowej roli diklofenaku nie udało się jednak potwierdzić. Komitet PRAC uznał, że jeśli w ulotce informacyjnej postaci domięśniowych nie zamieszczono jeszcze informacji o martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy ją zamieścić razem z ostrzeżeniem dla lekarza, dotyczącym konieczności ścisłego przestrzegania instrukcji podawania domięśniowego, w celu uniknięcia wystąpienia tych zdarzeń.

W świetle powyższego, biorąc pod uwagę dane przedstawione w zweryfikowanych raportach PSUR, komitet PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających diklofenak [w postaciach do podawania ogólnego, z wyjątkiem roztworów (aerozoli) do stosowania w jamie ustnej i roztworów do płukania jamy ustnej] są uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących diklofenaku (w postaciach do podawania ogólnego) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających diklofenak [w postaciach podawanych ogólnie, z wyjątkiem roztworów (aerozoli) do

stosowania w jamie ustnej i roztworów do płukania jamy ustnej] pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające diklofenak [w postaciach do podawania ogólnego, z wyjątkiem roztworów (aerozoli) do stosowania w jamie ustnej i roztworów do płukania jamy ustnej] są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst **jest podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)>

{Zmiany dotyczące wszystkich postaci podawanych ogólnie [niedotyczące postaci roztworów (aerozoli) do stosowania w jamie ustnej i roztworów do płukania jamy ustnej]}

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

[Z akapitu należy usunąć wyraz w sposób wskazany poniżej (należy dodać pełny akapit w poniższym brzmieniu, jeśli nie został już uwzględniony)]

Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne. Należy zachować ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Wprawdzie badania kliniczne nie świadczą o tym, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, jednak ~~pojedyncze~~ donoszono o zwiększonym ryzyku krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe. Pacjentów takich należy uważnie kontrolować.

- Punkt 4.8

[Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia żołądka i jelit” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością nieznana]

Niedokrwienne zapalenie okrężnicy

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie.

Należy przerwać stosowanie leku <nazwa leku> i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy u siebie:

[Należy dodać następujący punkt]

- **łagodne bolesne skurcze i tkliwość brzucha, rozpoczynające się wkrótce po rozpoczęciu stosowania leku <nazwa leku>, po których wystąpią krwawienia z odbytu lub krwawa biegunka, na ogół w ciągu 24 godzin od pojawienia się bólu brzucha (częstość nieznana – nie może być określona na podstawie dostępnych danych).**

[Zmiany dotyczące wyłącznie postaci do wstrzykiwań domięśniowych]

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących wykonywania wstrzyknień domięśniowych, aby uniknąć zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, mogących doprowadzić do osłabienia mięśni, porażenia mięśni, niedoczulicy i martwicy w miejscu wstrzyknięcia.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością nieznaną:

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

[Należy dodać następujące działanie niepożądane z częstością nieznaną]

- **Uszkodzenie tkanek w miejscu wstrzyknięcia.**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	9 lipca 2016 r.
Wdrożenie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	7 września 2016 r.

ZAŁĄCZNIK I

**Szczegółowe wyjaśnienie przez CMDh podstaw naukowych różnic w
stosunku do zalecenia PRAC**

Szczegółowe wyjaśnienie przez CMDh podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Punkty różnic w stosunku do zalecenia PRAC i uzasadnienie naukowe stanowiska CMDh

Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności przez wiodące państwo członkowskie i biorąc pod uwagę wszelkie uwagi przekazane przez PRAC, PRAC uznał w wyniku uzgodnienia, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną diklofenak (w postaciach podawanych ogólnie, z wyłączeniem roztworów/aerozoli do stosowania w jamie ustnej i roztworów do płukania jamy ustnej) nie uległ zmianie, jednak zalecił wprowadzenie następujących, uzgodnionych zmian do druków informacyjnych:

aktualizacja punktów 4.5 i 4.8 ChPL w celu zaktualizowania informacji na temat interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi i dodania działania niepożądanego – niedokrwienne zapalenie okrężnicy – o częstości nieznanej. Dodatkowo, wyłączenie w przypadku domięśniowych postaci leków, aktualizacja punktów 4.4 i 4.8 w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego ryzyka martwicy w miejscu wstrzyknięcia i osłabienia mięśniowego w przypadku nieprawidłowego podawania. Ulotka dla pacjenta zostaje zaktualizowana odpowiednio do powyższego.

Podstawy różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CMDh uznała, że częstość (nieznana) objawów odpowiadających martwiczemu zapaleniu okrężnicy powinna być wymieniona w punkcie 4 ulotki dla pacjenta, zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Biorąc pod uwagę zalecenie PRAC, CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną diklofenak (w postaciach podawanych ogólnie, z wyłączeniem roztworów/aerozoli do stosowania w jamie ustnej i roztworów do płukania jamy ustnej) nie uległ zmianie, jednak po uzgodnieniach zaleca wprowadzenie następujących, uzgodnionych zmian do druków informacyjnych:

aktualizacja punktu 4 ulotki dla pacjenta w celu dodania częstości (nieznanej) do opisu objawów odpowiadających martwiczemu zapaleniu okrężnicy, zgodnie ze zmianami wprowadzanymi do charakterystyki produktu leczniczego.

[Zmiany dotyczące wszystkich postaci podawanych ogólnie (niedotyczące postaci roztworów/aerozoli do stosowania w jamie ustnej i roztworów do płukania jamy ustnej)]

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą mieć charakter ciężki.

Należy przerwać stosowanie leku <nazwa produktu> i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy u siebie:

[Należy dodać następujący punkt]

- łagodne bolesne skurcze i tkliwość brzucha, rozpoczynające się wkrótce po rozpoczęciu stosowania leku <nazwa produktu>, po których wystąpią krwawienia z odbytu lub krwawa biegunka, na ogół w ciągu 24 godzin od pojawienia się bólu brzucha (częstość nieznana – nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o diclofenac (formulações sistémicas), as conclusões científicas são as seguintes:

Uma publicação que apresenta os resultados de um registo nacional de aproximadamente 60 000 doentes com um primeiro enfarte do miocárdio e que se encontravam a tomar concomitantemente AINE e anticoagulantes verificou um risco aumentado de hemorragia com o tratamento com AINE, em comparação com o tratamento sem AINE (*hazard ratio* de 2,02 [IC 95 %, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). Por conseguinte, o PRAC considerou que o texto atualmente incluído na informação do medicamento que refere casos isolados de um risco aumentado de hemorragia durante o tratamento concomitante com diclofenac e anticoagulantes deve ser atualizado em consonância com estes dados recentes.

Um dos titulares das AIM reviu todos os casos de colite isquémica: foi registado um total de 23 na sua base de dados de segurança. Em 10 desses casos não foi possível excluir uma associação causal com o diclofenac, tendo em conta a associação temporal plausível (6), o diagnóstico apresentado por profissionais de saúde de colite isquémica induzida por AINE com associação temporal plausível (3) e a suspensão positiva (1). Por conseguinte, o PRAC considerou relevante incluir esta reação adversa na informação do medicamento (IM).

Além disso, um dos titulares das AIM reviu os casos cumulativos de fascíte necrotizante e de fraqueza/paralisia/entorpecimento muscular. Respetivamente, foram registados 23 casos e 205 acontecimentos na sua base de dados de segurança para formulações intramusculares. A maioria dos casos deveu-se a complicações de procedimento intramuscular. Uma publicação que reviu relatos de casos de uma possível associação entre os AINE (incluindo o diclofenac) e infeções graves, em particular fascíte necrotizante, identificou 33 relatos de casos que incluem 10 casos fatais. Os autores aventaram a hipótese de os AINE poderem mascarar os sinais de infeção levando a atrasos do tratamento ou de os AINE terem sido prescritos para tratar o que podem ter sido os sinais iniciais de uma infeção necrotizante dos tecidos moles (Kahn, 1997). O PRAC concluiu que existe uma relação causal plausível entre os procedimentos de injeção e a fraqueza muscular, a paralisia muscular, a hipoestesia e a necrose no local da injeção; contudo, não foi possível confirmar um papel causal do diclofenac. O PRAC considerou que, para as formulações intramusculares, a necrose no local da injeção deve ser incluída na IM, caso ainda não o esteja, juntamente com uma advertência para os médicos seguirem rigorosamente as instruções para uso intramuscular, de modo a evitar a ocorrência desses acontecimentos.

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no(s) RPS revisto(s), o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação do medicamento dos medicamentos que contêm diclofenac (formulações sistémicas, excluindo as soluções/pulverizações bucais e os colutórios).

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao diclofenac (formulações sistémicas), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm diclofenac (formulações sistémicas, excluindo as soluções/pulverizações bucais e os colutórios) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm diclofenac (formulações sistémicas, excluindo as soluções/pulverizações bucais e os colutórios) estão

atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da informação do medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~resumido~~)

[Alterações para todas as formulações sistémicas (não aplicável às soluções/pulverizações bucais e aos colutórios)]

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

[Deve ser eliminada uma palavra de um parágrafo com a seguinte redação (o parágrafo deve ser adicionado integralmente caso ainda não esteja incluído)]

Anticoagulantes e agentes antiplaquetários: é recomendada precaução pois a administração concomitante poderá aumentar o risco de hemorragia. Apesar de as investigações clínicas não parecerem indicar que o diclofenac afeta a ação dos anticoagulantes, há relatos ~~isolados~~ de um risco aumentado de hemorragia em doentes que se encontram a receber concomitantemente diclofenac e anticoagulantes. Por conseguinte, é recomendada uma monitorização rigorosa desses doentes.

- Secção 4.8

[Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Doenças gastrointestinais», com uma frequência desconhecida]

Colite isquémica

Folheto Informativo

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves.

Pare de utilizar <nome do medicamento> e informe imediatamente o seu médico se notar:

[Deve ser adicionado um ponto com a seguinte redação]

- **Cãibras ligeiras e sensibilidade abdominal, iniciando-se pouco após o início do tratamento com <nome do medicamento> e seguidas por hemorragia retal ou diarreia com sangue, geralmente nas 24 horas após o início da dor abdominal (frequência desconhecida, que não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).**

[Alterações apenas para formulações de injeção intramuscular]

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

[Deve ser adicionada uma advertência com a seguinte redação]

As instruções para injeção intramuscular devem ser rigorosamente seguidas para evitar acontecimentos adversos no local da injeção, que podem resultar em fraqueza muscular, paralisia muscular, hipoestesia muscular e necrose no local da injeção.

- Secção 4.8

[Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Infeções e infestações», com uma frequência desconhecida]

Necrose no local da injeção

Folheto Informativo

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

[Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa com uma frequência desconhecida]

- **Lesões tecidulares no local da injeção.**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de maio de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	9 de julho de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	7 de setembro de 2016

APÊNDICE I

**Explicação detalhada pelo CMDh dos fundamentos científicos para as
diferenças relativamente à recomendação do PRAC**

Explicação detalhada pelo CMDh dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Pontos de discordância relativamente à recomendação do PRAC e fundamento científico para a posição do CMDh

Com base na revisão dos dados sobre segurança e eficácia efetuada pelo Estado-Membro responsável e tendo em consideração os comentários efetuados pelo PRAC, o PRAC considerou, por unanimidade, que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm a substância ativa diclofenac (formulações sistémicas, excluindo as soluções/pulverizações bucais e os colutórios) permanece inalterada, mas recomendou as seguintes alterações dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado:

Atualização das secções 4.5 e 4.8 do RCM para atualizar a informação sobre a interação com anticoagulantes e acrescentar a reação adversa «colite isquémica» com uma frequência desconhecida. Além disso, apenas para as formulações intramusculares, atualização das secções 4.4 e 4.8 para acrescentar uma advertência relativa aos riscos de necrose no local da injeção e fraqueza muscular em caso de administração incorreta. O Folheto Informativo é atualizado em conformidade.

Fundamentos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O CMDh considerou que a frequência (desconhecida) dos sintomas correspondentes a colite isquémica deve ser indicada na secção 4 do Folheto Informativo, em linha com a informação a incluir no Resumo das Características do Medicamento.

Tendo em consideração a recomendação do PRAC, o CMDh é da opinião que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm a substância ativa diclofenac (formulações sistémicas, excluindo as soluções/pulverizações bucais e os colutórios) permanece inalterada, mas recomenda, por unanimidade, as seguintes alterações dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado:

Atualização da secção 4 do Folheto Informativo para acrescentar a frequência (desconhecida) à descrição dos sintomas correspondentes a colite isquémica, em linha com as alterações a introduzir no Resumo das Características do Medicamento.

[Alterações para todas as formulações sistémicas (não aplicável às soluções/pulverizações bucais e aos colutórios)]

Folheto Informativo

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves.

Pare de utilizar <nome do medicamento> e informe imediatamente o seu médico se notar:

[Deve ser adicionado um ponto com a seguinte redação]

- **Cãibras ligeiras e sensibilidade abdominal, iniciando-se pouco após o início do tratamento com <nome do medicamento> e seguidas por hemorragia retal ou diarreia**

com sangue, geralmente nas 24 horas após o início da dor abdominal (frequência desconhecida, que não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

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:

O publicație în care s-au raportat rezultatele dintr-un registru național, obținute de la aproximativ 60 000 de pacienți care au suferit un prim infarct miocardic și primeau concomitent antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și anticoagulante, a identificat un risc mărit de hemoragie asociat tratamentului cu AINS, în comparație cu riscul constatat în lipsa tratamentului cu AINS [risc relativ 2,02 (ÎÎ 95 %, 1,81-2,26)] (Olsen, 2015). Prin urmare, PRAC a considerat că trebuie actualizată în conformitate cu aceste date recente formularea inclusă în prezent în informațiile referitoare la medicament, în care se precizează existența unor raportări izolate privind riscul mărit de hemoragie în timpul tratamentului concomitent cu diclofenac și un anticoagulant.

Unul dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) a analizat toate cazurile de colită ischemică, iar în baza sa de date referitoare la siguranță au fost reținute 23 de cazuri în total. În 10 din aceste cazuri nu a putut fi exclusă o asociere cauzală cu diclofenacul, având în vedere asocierea temporală plauzibilă (6), raportarea de către profesioniștii în domeniul sănătății a diagnosticului de colită ischemică indusă de AINS, cu o asociere temporală plauzibilă (3) și evoluția pozitivă la întreruperea administrării (1). Prin urmare, PRAC a considerat că este relevant să includă această reacție adversă în informațiile referitoare la medicament.

În plus, un DAPP a evaluat concomitent cazuri de fasceită necrozantă și de slăbiciune/paralizie/amorțeli musculare. În baza sa de date au fost reținute 23 de cazuri și, respectiv, 205 de evenimente pentru formele farmaceutice cu administrare intramusculară. Majoritatea cazurilor au survenit din cauza complicațiilor legate de procedura de administrare intramusculară. O publicație care a evaluat rapoartele de caz care sugerau o posibilă asociere a AINS (inclusiv a diclofenacului) cu infecția gravă, în special cu fasceita necrozantă, a identificat 33 de astfel de rapoarte de caz, din care 10 cazuri de deces. Autorii au emis ipoteza că AINS ar putea masca semnele de infecție, ducând la întârzierea tratamentului, sau că medicamentele AINS au fost prescrise pentru tratarea a ceea ce ar fi putut constitui semne precocede ale unei infecții necrozante ale țesuturilor moi (Kahn, 1997). PRAC a concluzionat că există o legătură plauzibilă de cauzalitate între procedurile de injectare și slăbiciunea musculară, paralizia musculară, hipoestezia și necroza la locul injectării, însă nu se poate confirma rolul cauzal al diclofenacului. PRAC a considerat că, în cazul formelor farmaceutice cu administrare prin injecție intramusculară, necroza la locul injectării trebuie menționată în informațiile referitoare la medicament, dacă nu a fost deja inclusă, împreună cu o atenționare pentru medici, în sensul că aceștia trebuie să urmeze cu strictețe instrucțiunile de administrare pe cale intramusculară pentru a evita apariția unor astfel de evenimente.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile evaluate, PRAC a considerat că se justifică modificarea informațiilor referitoare la medicamentele care conțin diclofenac (forme farmaceutice cu administrare sistemică, exceptând soluțiile/spray-urile pentru administrare pe cale bucofaringiană și formele farmaceutice pentru igienă orală).

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, exceptând soluțiile/spray-urile pentru administrare pe

cale bucofaringiană și formele farmaceutice pentru igienă orală) 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 în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin diclofenac (forme farmaceutice cu administrare sistemică, exceptând soluțiile/spray-urile pentru administrare pe cale bucofaringiană și formele farmaceutice pentru igienă orală) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

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)

[Modificări pentru toate formele farmaceutice cu administrare sistemică (nu se aplică pentru soluții/spray-uri pentru administrare pe cale bucofaringiană și forme farmaceutice pentru igienă orală)]

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.5

[Trebuie șters un cuvânt dintr-un alineat, după cum urmează (alineatul trebuie adăugat în întregime, dacă nu a fost deja inclus)]

Anticoagulante și antiagregante plachetare: Se recomandă precauție, întrucât administrarea concomitentă poate mări riscul de hemoragii. Deși investigațiile clinice nu par să indice faptul că diclofenacul influențează acțiunea anticoagulantelor, la pacienții la care se administrează concomitent diclofenac și anticoagulante există raportări ~~izolate~~ privind riscul mărit de hemoragie. De aceea, la acești pacienți se recomandă monitorizare atentă.

- Punctul 4.8

[Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO), la „Tulburări gastro-intestinale” cu frecvență necunoscută]

Colită ischemică

Prospect

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anumite reacții adverse pot fi grave.

Opriți utilizarea <denumirea produsului> și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați:

[Trebuie adăugat un punct, după cum urmează]

- **Crampe usoare si sensibilitate abdominală, care se manifestă la puțin timp după începerea tratamentului cu <denumirea produsului> si sunt urmate de sângerare rectală sau de diaree hemoragică, care se manifestă de obicei în decurs de 24 de ore de la aparitia durerii abdominale (cu frecvență necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile).**

[Modificări numai pentru formele farmaceutice cu administrare prin injecție intramusculară]

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

[Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează]

Instrucțiunile referitoare la modul de administrare a injecției intramusculare trebuie urmate cu strictețe pentru a evita apariția de evenimente adverse la locul injectării, care pot să determine slăbiciune musculară, paralizie musculară, hipoestezie și necroză la locul injectării.

- Punctul 4.8

[Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO), la „Infecții și infestări” cu frecvență necunoscută]

Necroză la locul injectării

Prospect

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

[Trebuie adăugată următoarea reacție adversă cu frecvență necunoscută]

- **Afectarea tesuturilor la locul injectării.**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din mai 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	9 iulie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	7 septembrie 2016

APENDICELE I

**Explicația detaliată a CMDh privind motivele științifice care stau la baza
diferențelor față de recomandarea PRAC**

Explicația detaliată a CMDh privind motivele științifice care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC

Puncte de divergență față de recomandarea PRAC și justificarea științifică a poziției CMDh

Pe baza evaluării datelor privind siguranța și eficacitatea de către statul membru responsabil și ținând cont de toate observațiile exprimate de PRAC, PRAC a considerat, prin consens, că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanța activă diclofenac (forme farmaceutice cu administrare sistemică, exceptând soluțiile/spray-urile pentru administrare pe cale bucofaringiană și formele farmaceutice pentru igienă orală) rămâne neschimbat, dar a recomandat modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață după cum urmează:

Actualizarea punctelor 4.5 și 4.8 din RCP pentru actualizarea informațiilor privind interacțiunea cu anticoagulantele și pentru adăugarea reacției adverse colită ischemică cu frecvență necunoscută. În plus, numai pentru formele farmaceutice cu administrare intramusculară, trebuie actualizate punctele 4.4 și 4.8 pentru a adăuga o atenționare privind riscurile de necroză la locul injectării și slăbiciune musculară, în cazul unei administrări incorecte. Prospectul trebuie actualizat în consecință.

Motivele care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC

CMDh a considerat că frecvența (necunoscută) a simptomelor asociate colitei ischemice trebuie inserată la punctul 4 din prospect, în conformitate cu informațiile incluse în Rezumatul caracteristicilor produsului.

Având în vedere recomandarea PRAC, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanța activă diclofenac (forme farmaceutice cu administrare sistemică, exceptând soluțiile/spray-urile pentru administrare pe cale bucofaringiană și formele farmaceutice pentru igienă orală) rămâne neschimbat, dar recomandă, prin consens, modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață după cum urmează:

Actualizarea punctului 4 din prospect pentru a adăuga frecvența (necunoscută) la descrierea simptomelor asociate colitei ischemice, în conformitate cu modificările introduse în Rezumatul caracteristicilor produsului.

[Modificări pentru toate formele farmaceutice cu administrare sistemică (nu se aplică pentru soluții/spray-uri pentru administrare pe cale bucofaringiană și forme farmaceutice pentru igienă orală)]

Prospect

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anumite reacții adverse pot fi grave.

Opriti utilizarea <denumirea produsului> și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați:

[Trebuie adăugat un punct, după cum urmează]

- **Crampe ușoare și sensibilitate abdominală, care se manifestă la puțin timp după începerea tratamentului cu <denumirea produsului> și sunt urmate de sângerare rectală sau de diaree hemoragică, care se manifestă de obicei în decurs de 24 de ore de la apariția durerii abdominale (cu frecvență necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile).**

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) diklofenak (systémové formy) sú vedecké závery nasledovné:

Z publikácie, v ktorej sú uvedené výsledky národného registra v prípade 60 000 pacientov s prvým infarktom myokardu, ktorí užívali súbežne lieky NSAID a antikoagulanty, vyplynulo zvýšené riziko krvácania súvisiaceho s liečbou liekmi NSAID v porovnaní s pacientmi, ktorí lieky NSAID neužívali (pomer rizika 2,02 [95 % IS, 1,81 – 2,26]) (Olsen, 2015). Výbor PRAC preto usúdil, že súčasné znenie informácií o lieku ohľadne hlásení izolovaných prípadov zvýšeného rizika krvácania počas súbežnej liečby diklofenakom a antikoagulantom, sa má aktualizovať v súlade s týmito novými údajmi.

Jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh preskúmal všetky prípady ischemickej kolitídy: v bezpečnostnej databáze sa zistilo celkovo 23 prípadov. V desiatich z týchto prípadov sa nemohla vylúčiť príčinná súvislosť s diklofenakom vzhľadom na pravdepodobnú časovú súvislosť (6), pričom zdravotnícky pracovník uviedol diagnózu ischemickej kolitídy indukovanej liekmi NSAID s pravdepodobnou časovou súvislosťou (3) a pozitívnym účinkom po vysadení lieku (1). Výbor PRAC preto považoval za relevantné uviesť túto nežiaducu reakciu v informáciách o lieku.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preskúmal aj kumulatívne prípady nekrotizujúcej fascitídy a svalovej slabosti/paralýzy/necitlivosti. V bezpečnostnej databáze sa v prípade vnútro svalových prípravkov zistilo 23 prípadov a 205 udalostí. Väčšina prípadov bola spôsobená komplikáciami pri vnútro svalovom podaní lieku. V publikácii obsahujúcej prípadové hlásenia týkajúce sa možnej súvislosti medzi liekmi NSAID (vrátane diklofenaku) a závažnou infekciou, najmä nekrotizujúcou fascitídou, bolo identifikovaných 33 prípadov vrátane desiatich smrteľných prípadov. Autori predpokladali, že lieky NSAID môžu maskovať príznaky infekcie, čo vedie k oddialeniu liečby, alebo že lieky NSAID boli predpísané na liečbu pravdepodobne skorých príznakov nekrotizujúcej infekcie mäkkých tkanív (Kahn, 1997). Výbor PRAC dospel k záveru, že medzi injekčnými postupmi a svalovou slabosťou, svalovou paralýzou, hypoestéziou a nekrózou v mieste vpichu je možný príčinný vzťah, ale príčinná úloha diklofenaku nemôže byť potvrdená. Výbor PRAC usúdil, že pokiaľ tomu tak nie je, v informáciách o lieku má byť v mieste podania vnútro svalovej injekcie uvedená nekróza, spolu s upozornením pre lekárov, aby prísne dodržiavali pokyny na vnútro svalové použitie s cieľom predísť výskytu týchto udalostí.

Vzhľadom na údaje uvedené v preskúmanej správe (správach) PSUR výbor PRAC usúdil, že zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce diklofenak (systémové formy okrem orálnych roztokov/aerodisperzií a prípravkov na ústny výplach) sú opodstatnené.

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 lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) diklofenak (systémové formy okrem orálnych roztokov/aerodisperzií a prípravkov na ústny výplach) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce diklofenak (systémové formy okrem orálnych roztokov/aerodisperzií

a prípravkov na ústny výplach), ktoré sú v súčasnosti 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~~)

[Zmeny pre všetky systémové formy (netýka sa orálnych roztokov/aerodisperzií a prípravkov na ústny výplach)]

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

[Z odseku má byť vypustené jedno slovo, ako sa uvádza ďalej (celý tento odsek má byť pridaný, ak už nie je uvedený)]

Antikoagulanty a protidoštičkové lieky: Odporúča sa obozretnosť, lebo súbežné podávanie by mohlo zvýšiť riziko krvácania. Aj keď z klinických výskumov nevyplyva, že diklofenak ovplyvňuje účinok antikoagulantov, u pacientov užívajúcich súbežne diklofenak a antikoagulanty boli hlásené ~~izolované~~ prípady zvýšeného rizika krvácania. Preto sa odporúča pozorné sledovanie takýchto pacientov.

- Časť 4.8

[Do triedy orgánových systémov „Poruchy gastrointestinálneho traktu“ s neznámou frekvenciou sa má pridať táto nežiaduca reakcia]

Ischemická kolitída

Písomná informácia pre používateľa

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Prestaňte užívať <názov lieku> a ihneď informujte svojho lekára, ak zbadáte:

[Má byť pridaná zarážka, ako sa uvádza ďalej]

- **Mierne kŕče a bolestivosť brucha, ktoré sa začínajú krátko po začatí liečby liekom <názov lieku> a po ktorých nasleduje rektálne krvácanie alebo krvavá hnačka zvyčajne do 24 hodín po nástupe abdominálnej bolesti (neznáma frekvencia, nie je možné ju odhadnúť z dostupných údajov).**

[Zmeny iba pre vnútro svalové injekčné formy]

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

[Má sa pridať toto upozornenie]

Je potrebné prísne dodržiavať pokyny pri podávaní vnútro svalovej injekcie, aby sa predišlo nežiaducim udalostiam na mieste vpichu, ktoré môžu viesť k svalovej slabosti, svalovej paralýze, hypoestézii a nekróze v mieste vpichu.

- Časť 4.8

[Do triedy orgánových systémov „Infekcie a nákazy“ s neznámou frekvenciou sa má pridať táto nežiaduca reakcia]

Nekróza v mieste vpichu

Písomná informácia pre používateľa

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

[Má sa pridať táto nežiaduca reakcia s neznámou frekvenciou]

- **Poškodenie tkaniva na mieste vpichu.**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v máji 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	9. júla 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	7. septembra 2016

DODATOK I

**Podrobné vysvetlenie koordinačnej skupiny CMDh týkajúce sa vedeckého
odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC**

Podrobné vysvetlenie koordinačnej skupiny CMDh týkajúce sa vedeckého odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC

Rozdiely v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC a vedeckým odôvodnením stanoviska koordinačnej skupiny CMDh

Na základe preskúmania údajov o bezpečnosti a účinnosti vedúcim členským štátom a vzhľadom na všetky pripomienky, ktoré predložil výbor PRAC, výbor PRAC na základe dohody usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich účinnú látku diklofenak (systémové formy okrem orálnych roztokov/aerodisperzií a prípravkov na ústny výplach) ostáva nezmenený, ale odporučil zmeniť podmienky vydania povolenia (povolení) na uvedenie na trh takto:

Aktualizovať časti 4.5 a 4.8 v súhrne charakteristických vlastností lieku s cieľom aktualizovať informácie o interakcii s antikoagulantmi a pridať nežiaducu reakciu „ischemická kolitída“ s neznámou frekvenciou. Okrem toho, pokiaľ ide len o vnútro svalové formy, aktualizovať časti 4.4 a 4.8 s cieľom pridať upozornenie týkajúce sa rizika nekrózy v mieste vpichu a svalovej slabosti v prípade nesprávneho podania. Písomná informácia pre používateľa sa zodpovedajúcim spôsobom aktualizuje.

Odôvodnenie rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh usúdila, že frekvencia (neznáma) príznakov zodpovedajúcich ischemickej kolitíde má byť uvedená v písomnej informácii pre používateľa v časti 4 v súlade s informáciami uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Vzhľadom na odporúčanie výboru PRAC sa koordinačná skupina CMDh domnieva, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce účinnú látku diklofenak (systémové formy okrem orálnych roztokov/aerodisperzií a prípravkov na ústny výplach) ostáva nezmenený, ale na základe dohody odporúča zmeniť podmienky vydania povolenia (povolení) na uvedenie na trh takto:

Aktualizovať časť 4 v písomnej informácii pre používateľa, aby bola pridaná frekvencia (neznáma) v opise príznakov zodpovedajúcich ischemickej kolitíde v súlade so zmenami zavedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku.

[Zmeny pre všetky systémové formy (netýka sa orálnych roztokov/aerodisperzií a prípravkov na ústny výplach)]

Písomná informácia pre používateľa

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Prestaňte užívať <názov lieku> a ihneď informujte svojho lekára, ak zbadáte:

[Má byť pridaná zarážka, ako sa uvádza ďalej]

- **Mierne kŕče a bolestivosť brucha, ktoré sa začínajú krátko po začatí liečby liekom <názov lieku> a po ktorých nasleduje rektálne krvácanie alebo krvavá hnačka zvyčajne do 24**

hodín po nástupe abdominálnej bolesti (neznáma frekvencia, nie je možné ju odhadnúť z dostupných údajov).

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.

V objavi, ki navaja rezultate iz nacionalnega registra za približno 60 000 bolnikov s prvim miokardnim infarktom, ki so sočasno jemali NSAID in antikoagulate, so ugotovili, da je tveganje za krvavitve pri zdravljenju z NSAID večje kot ob odsotnosti zdravljenja z njimi (razmerje tveganja 2,02 [95-odstotni IZ, 1,81–2,26]) (Olsen, 2015). Zato je odbor PRAC menil, da je treba besedilo informacij o zdravilu, ki trenutno navaja, da obstajajo posamezna poročila o povečanem tveganju za krvavitve med sočasnim zdravljenjem z diklofenakom in antikoagulantom, posodobiti v skladu s temi najnovejšimi podatki.

Eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom je pregledal vse primere ishemičnega kolitisa; v njegovi zbirki podatkov o varnosti jih je bilo 23. Pri desetih primerih ni bilo mogoče izključiti vzročne povezave z diklofenakom na podlagi verjetne časovne povezave (6), diagnoze z NSAID povzročenega ishemičnega kolitisa z verjetno časovno povezavo, o kateri so poročali zdravstveni delavci (3), in okrevanja po prekinitvi (1). Zato je odbor PRAC menil, da je ta neželeni učinek potrebno vključiti v informacije o zdravilu.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kumulativno pregledal primere nekrotizirajočega fasciitisa in mišične oslabelosti/paralize/odrevenelosti. V svoji zbirki podatkov o varnosti je pri intramuskularnih formulacijah našel 23 primerov in 205 dogodkov. Večina primerov je bila posledica zapletov pri intramuskularnem postopku. V objavi, v kateri so pregledali poročila o primerih morebitne povezave med NSAID (vključno z diklofenakom) in hudo okužbo, zlasti nekrotizirajočim fasciitisom, so našli 33 poročil o primerih, med njimi o desetih smrtnih primerih. Avtorji so postavili hipotezo, da NSAID lahko zakrijejo znake okužbe, kar vodi do zapoznelega zdravljenja, ali da so bili NSAID predpisani za zdravljenje zgodnjih znakov nekrotizirajoče okužbe mehkega tkiva (Kahn, 1997). Odbor PRAC je zaključil, da obstaja verjetna vzročna povezava med postopkom injiciranja in mišično oslabelostjo, mišično paralizo, hipestezijo in nekrozo na mestu injiciranja, vendar vloge diklofenaka pri tem ni mogoče potrditi. Menil je, da je treba za intramuskularne formulacije v informacije o zdravilu vključiti nekrozo na mestu injiciranja, če vanje še ni vključena, poleg opozorila za zdravnike, da morajo natančno upoštevati navodila glede intramuskularne uporabe, da tako preprečijo pojav teh dogodkov.

Odbor PRAC je zato na podlagi podatkov iz pregledanih poročil PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije, brez oralnih raztopin/pršil in formulacij za raztopine za izpiranje ust).

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, brez oralnih raztopin/pršil in formulacij za raztopine za izpiranje ust), 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, brez oralnih raztopin/pršil in formulacij za raztopine za izpiranje ust), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev

dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

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~~)>

[Spremembe za vse sistemske formulacije (ne veljajo za oralne raztopine /pršila in formulacije za raztopine za izpiranje ust)]

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.5

[Iz spodnjega odstavka je treba izbrisati eno besedo (odstavek je treba dodati v celoti, če še ni vključen).]

Antikoagulantni in antitrombotični: sočasno dajanje lahko poveča tveganje za krvavitve, zato je potrebna previdnost. Čeprav klinične študije ne kažejo vpliva diklofenaka na delovanje antikoagulantov, pri bolnikih, ki hkrati prejema diklofenak in antikoagulant, obstajajo ~~posamezna~~ poročila o povečanem tveganju za krvavitve. Zato se priporoča skrbno spremljanje takih bolnikov.

- Poglavje 4.8

[Organskemu sistemu „Bolezni prebavil“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo.]

Ishemični kolitis

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Če opazite naslednje, takoj prenehajte uporabljati zdravilo <ime zdravila> in se posvetujte z zdravnikom:

[Treba je dodati novo alineo.]

- **Blagi krči in bolečine v trebuhu, ki se začnejo kmalu po začetku zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> in jim sledi krvavitev iz danke ali krvava driska, običajno v 24 urah po pojavu bolečin v trebuhu (pogostnost neznana, ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).**

[Spremembe samo pri formulacijah za intramuskularno injiciranje]

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

[Treba je dodati naslednje opozorilo.]

Natančno je treba upoštevati navodila za intramuskularno injiciranje, da se preprečijo neželeni učinki na mestu injiciranja, ki lahko povzročijo mišično oslabelost, mišično paralizo, hipestezijo in nekrozo na mestu injiciranja.

- Poglavje 4.8

[Organskemu sistemu „Infekcijske in parazitske bolezni“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo.]

Nekroza na mestu injiciranja

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

[Treba je dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo.]

- **Poškodba tkiva na mestu injiciranja**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh maja 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	9. julij 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	7. september 2016

DODATEK I

**Podrobna obrazložitev znanstvene podlage skupine CMDh za odstopanja od
priporočila odbora PRAC**

Podrobna obrazložitev znanstvene podlage skupine CMDh za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Mesta odstopanja od priporočila odbora PRAC in znanstvena utemeljitev stališča skupine CMDh

Na podlagi pregleda podatkov o varnosti in učinkovitosti, ki ga je opravila vodilna država članica, in z upoštevanjem pripomb odbora PRAC je ta soglasno menil, da razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo učinkovino diklofenak (sistemske formulacije, brez oralnih raztopin/pršil in formulacij za raztopine za izpiranje ust), ostaja nespremenjeno, vendar je priporočil, da se pogoji dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom spremenijo na naslednji način:

Posodobitev poglavij 4.5 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, v katerih se posodobijo informacije o medsebojnem delovanju z antikoagulantni in doda neželeni učinek ishemični kolitis z neznano pogostnostjo. Poleg tega se samo pri intramuskularnih formulacijah posodobita poglavji 4.4 in 4.8, v kateri se doda opozorilo o tveganju za nekrozo na mestu injiciranja in mišično oslabelost v primeru nepravilnega dajanja. Navodilo za uporabo se posodobi skladno s tem.

Podlaga za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Skupina CMDh je menila, da je treba (neznano) pogostnost simptomov, ki ustrezajo ishemičnemu kolitisu, navesti v poglavju 4 navodila za uporabo skladno z informacijami, vključenimi v povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Upoštevač priporočilo odbora PRAC skupina CMDh meni, da razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo učinkovino diklofenak (sistemske formulacije, brez oralnih raztopin/pršil in formulacij za raztopine za izpiranje ust), ostaja nespremenjeno, vendar soglasno priporoča, da se pogoji dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom spremenijo na naslednji način:

Posodobitev poglavja 4 navodila za uporabo, kamor se v opis simptomov, ki ustrezajo ishemičnemu kolitisu, doda pogostnost (neznana), skladno s spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila.

[Spremembe za vse sistemske formulacije (ne veljajo za oralne raztopine/pršila in formulacije za raztopine za izpiranje ust)]

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Če opazite naslednje, takoj prenehajte uporabljati zdravilo <ime zdravila> in se posvetujte z zdravnikom:

[Treba je dodati novo alineo.]

- **Blagi krči in bolečine v trebuhu, ki se začnejo kmalu po začetku zdravljenja z zdravilom <ime zdravila>, ki jim sledi krvavitev iz danke ali krvava driska, običajno v 24 urah po**

pojavo bolečin v trebuhu (pogostnost neznana, ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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:

En publikation som rapporterade resultaten av ett nationellt register på cirka 60 000 patienter som hade fått en första hjärtinfarkt och samtidigt behandlades med NSAID och antikoagulantia visade på en ökad blödningsrisk med NSAID-behandling jämfört med ingen NSAID-behandling (riskkvot, 2,02 [95-procentigt KI, 1,81-2,26]) (Olsen, 2015). PRAC fann därför att den aktuella produktinformationens ordalydelse om isolerade rapporter om ökad blödningsrisk under samtidig behandling med diklofenak och antikoagulantia bör uppdateras i enlighet med dessa senaste uppgifter.

En av innehavarna av godkännande för försäljning granskade samtliga fall av ischemisk kolit: totalt hittades 23 fall i dess säkerhetsdatabas. I 10 av dessa fall kunde inte ett orsakssamband med diklofenak uteslutas med tanke på en trolig tidsmässig koppling (6), vårdpersonalsrapporterad diagnos av NSAID-framkallad ischemisk kolit med trolig tidsmässig koppling (3) och positiv utsättning (1). PRAC fann det därför relevant att ta med denna oönskade reaktion i produktinformationen.

En innehavare av godkännande för försäljning utförde dessutom en sammantagen ny granskning av fallen av nekrotiserande fasciit och muskelsvagheter/förlamning/domning. 23 fall respektive 205 händelser hittades i dess säkerhetsdatabas för intramuskulära beredningar. De flesta av fallen var en följd av intramuskulära förfaranderelaterade komplikationer. I en publikation som granskade fallrapporter om en möjlig koppling mellan NSAID (inräknat diklofenak) och allvarliga infektioner, särskilt nekrotiserande fasciit, identifierades 33 fallrapporter med 10 fatala fall. Författarnas hypotes var att NSAID kan maskera tecknen på infektion, vilket leder till fördröjd behandling eller att NSAID förskrivs för att behandla vad som kan ha varit tidiga tecken på en nekrotiserande mjukdelsinfektion (Kahn, 1997). PRAC fann att det finns ett troligt orsakssamband mellan injektionsförfarandena och muskelsvagheter, muskelförlamning, hypestesi och nekros på injektionsstället, men att ett orsakssamband med diklofenak inte kan bekräftas. Vad gäller intramuskulära beredningar fann PRAC att nekros på injektionsstället bör föras in i produktinformationen om så inte redan skett, med en varning till läkare att strikt följa anvisningarna för intramuskulär användning för att undvika dessa händelser.

Efter att ha gått igenom uppgifterna i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna fann PRAC det nödvändigt att ändra produktinformationen för läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska beredningar, undantaget lösningar för munhåla/sprayer och beredningar för munsköljmedel).

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, undantaget lösningar för munhåla/sprayer och beredningar för munsköljmedel) 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, undantaget lösningar för munhåla/sprayer och beredningar för munsköljmedel) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

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~~)

[Ändringar för alla systemiska beredningar (gäller inte lösningar för munhåla/sprayer och beredningar för munsköljmedel)]

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

[Ett ord ska tas bort från ett stycke såsom följer (stycket ska läggas till i sin helhet om det inte redan ingår)]

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel: Försiktighet rekommenderas eftersom samtidig administrering kan öka blödningsrisken. Även om kliniska undersökningar inte verkar visa att diklofenak påverkar effekten av antikoagulantia, finns det ~~isolerade~~ rapporter om ökad blödningsrisk hos patienter som får diklofenak och antikoagulantia samtidigt. Noga övervakning av dessa patienter rekommenderas därför.

- Avsnitt 4.8

[Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Magtarmkanalen" med ingen känd frekvens]

Ischemisk kolit

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Sluta använda <produktnamn> och tala genast om för din läkare om du märker av följande:

[Följande punktsats ska läggas till]

- Lätt kramp och ömhet i magen, som börjar kort efter behandlingsstarten med <produktnamn> och följs av ändtarmsblödning eller blodig diarré, vanligtvis inom 24 timmar efter att magsmärter uppstår (har rapporterats, förekommer hos ett okänt antal användare).

[Endast ändringar för intramuskulära injektionsberedningar]

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

[Följande varning ska läggas till]

Det är viktigt att strikt följa anvisningarna för intramuskulär injektion för att undvika biverkningar på injektionsstället, vilka kan leda till muskelsvaghet, muskelförlamning, hypestesi och nekros på injektionsstället.

- Avsnitt 4.8

[Följande biverkning ska läggas till under organsystemet "Infektioner och infestationer" med ingen känd frekvens]

Nekros på injektionsstället

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

[Följande biverkning ska läggas till med frekvens "har rapporterats, förekommer hos ett okänt antal användare"]

- **Vävnadsskada på injektionsstället.**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Maj 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	den 9 juli 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	den 7 september 2016

BILAGA I

**CHMP:s utförliga förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från
PRAC:s rekommendation**

CHMP:s utförliga förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från PRAC:s rekommendation

Avvikelser från PRAC:s rekommendation samt den vetenskapliga grunden för CHMP:s uppfattning

Baserat på granskningen av uppgifterna om säkerhet och effekt som utfördes av den ledande medlemsstaten och med hänsyn tagen till alla kommentarer från PRAC, enades PRAC om att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen diklofenak (systemiska beredningar, undantaget lösningar för munhåla/sprayer och beredningar för munsköljmedel) förblir oförändrat, men rekommenderade att villkoren för godkännandet/godkännandena för försäljning bör ändras såsom följer:

Uppdatering av avsnitt 4.5 och 4.8 i produktresumén för att uppdatera informationen om interaktion med antikoagulantia och lägga till biverkningen ischemisk kolit med ingen känd frekvens. Uppdatera dessutom avsnitt 4.4 och 4.8 för enbart intramuskulära beredningar för att lägga till en varning om riskerna för nekros på injektionsstället och muskelsvaghet vid felaktig administrering. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Skäl till avvikelser från PRAC:s rekommendation

CMD(h) fann att frekvensen (inte känd) av de symtom som motsvarar ischemisk kolit bör föras in i avsnitt 4 i bipacksedeln, i linje med informationen som läggs in i produktresumén.

Efter att ha beaktat PRAC:s rekommendation anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen diklofenak (systemiska beredningar, undantaget lösningar för munhåla/sprayer och beredningar för munsköljmedel) förblir oförändrat, men rekommenderar i samförstånd att villkoren för godkännandet/godkännandena för försäljning ändras såsom följer:

Uppdatering av avsnitt 4 i bipacksedeln för att lägga till frekvensen (inte känd) till beskrivningen av de symtom som motsvarar ischemisk kolit, i linje med de förändringar som läggs in i produktresumén.

[Ändringar för alla systemiska beredningar (gäller inte lösningar för munhåla/sprayer och beredningar för munsköljmedel)]

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Sluta använda <produktnamn> och tala genast om för din läkare om du märker av följande:

[Följande punktsats ska läggas till]

- **Lätt kramp och ömhet i magen, som börjar kort efter behandlingsstarten med <produktnamn> och följs av ändtarmsblödning eller blodig diarré, vanligtvis inom 24**

timmar efter att magsmärtor uppstår (har rapporterats, förekommer hos ett okänt antal användare).