



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Unternehmen/Frau/Herr
Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname
Straße
PLZ Ort

Datum: 10.08.2022
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Tel: +43 50555 36258
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-101193625-A-220810
Ihr Zeichen:

PHV-issue: Diclofenac systemisch

Sehr geehrte Damen und Herren,

Aufgrund eines PSUR Single Assessments (PSUSA) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC), dessen Ergebnis durch das CMDh bestätigt wurde, kommt es zu der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Diclofenac.

Bei der Umsetzung in die Produktinformation der betroffenen Arzneispezialitäten beachten Sie auch die **CMDh position und den CMDh press release unter folgenden Links:**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/diclofenac-systemic-formulations-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing/00001048/202109_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/diclofenac-systemic-formulations-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing/00001048/202109_de.pdf

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_July_2022.pdf

29 July 2022
EMA/CMDh/642745/2022

Report from the CMDh meeting held on 19-20 July 2022

NSAID-containing medicinal products (for systemic use) and use during pregnancy

In July 2022, the PRAC gave advice to a Member State in relation to a type II variation for an ibuprofen-containing medicinal product for systemic use to update the product information in relation to use during pregnancy.

It was agreed that the product information should be updated by adding the following text:

Summary of Product Characteristics

- Section 4.6

[...]

From the 20th week of pregnancy onward, <x> use may cause oligohydramnios resulting from foetal renal dysfunction. This may occur shortly after treatment initiation and is usually reversible upon discontinuation. In addition, there have been reports of ductus arteriosus constriction following treatment in the second trimester, most of which resolved after treatment cessation. Therefore, during the first and second trimester of pregnancy, <x> should not be given unless clearly necessary. If <x> is used by a woman attempting to conceive, or during the first and second trimester of pregnancy, the dose should be kept as low and duration of treatment as short as possible. Antenatal monitoring for oligohydramnios and ductus arteriosus constriction should be considered after exposure to <x> for several days from gestational week 20 onward. <x> should be discontinued if oligohydramnios or ductus arteriosus constriction are found.

During the third trimester of pregnancy, all prostaglandin synthesis inhibitors may expose the foetus to:

- cardiopulmonary toxicity (with premature **constriction**/closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypertension);
- renal dysfunction (**see above**);

the mother and the neonate, at the end of pregnancy, to:

- possible prolongation of bleeding time, an anti-aggregating effect which may occur even at very low doses;
-

- inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour.

Consequently, <x> is contraindicated during the third trimester of pregnancy (see sections 4.3 and 5.3).

Package Leaflet

2. What you need to know before you <take/use> X

Pregnancy, breast-feeding and fertility

- Do not take <x> if you are in the last 3 months of pregnancy as it could harm your unborn child or cause problems at delivery. **It can cause kidney and heart problems in your unborn baby. It may affect your and your baby's tendency to bleed and cause labour to be later or longer than expected.** You should not take <x> during the first 6 months of pregnancy unless absolutely necessary **and advised by your doctor.** If you need treatment during this period or while you are trying to get pregnant, the lowest dose for the shortest time possible should be used. **If taken for more than a few days from 20 weeks of pregnancy onward, <X> can cause kidney problems in your unborn baby that may lead to low levels of amniotic fluid that surrounds the baby (oligohydramnios) or narrowing of a blood vessel (ductus arteriosus) in the heart of the baby. If you need treatment for longer than a few days, your doctor may recommend additional monitoring.**

It was further agreed that the changes to amend the product information, as shown above, would be applicable to other ibuprofen-containing medicinal products for systemic use (including fixed dose combinations)¹ and to all other NSAID-containing medicinal products for systemic use. Of note, in case the product information already includes a stricter advice on use in pregnancy, the stricter advice remains valid and should remain.

Medicinal products containing acetylsalicylic acid are currently exempted from the request for implementation. Further advice for these products will be provided following conclusion of a worksharing variation of the originator.

Of note, the above advice is only applicable to medicinal products for systemic use. MAHs of topical NSAID-containing medicinal products are asked to review this topic in the upcoming PSURs for their products.

The CMDh requests concerned MAHs to implement the above PI update by submitting a type IB variation (C.I.3.z) within 3 months.

MAHs of diclofenac and dexketoprofen containing medicinal products, for which a PSUSA has been finalised in June 2022, are advised that the implementation of the above wording can be combined with the implementation of the PSUSA outcome in one variation (the deadline for the PSUSA implementation applies). The above wording supersedes the outcome of the PSUSA regarding use during pregnancy.

¹ Except for the centrally authorised product Pedeia (with a paediatric indication only)

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

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

Diclofenac-haltige Arzneimittel zur intramuskulären Anwendung

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Allgemeine Hinweise

Die Anweisungen für die intramuskuläre Anwendung sollten strikt befolgt werden, um unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle, die zu Muskelschwäche, Muskellähmung, Hypoästhesie, **Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-Syndrom)** und Nekrose an der Injektionsstelle führen können, zu vermeiden.

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt bzw. wie folgt überarbeitet werden:

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach intramuskulärer Gabe von Diclofenac berichtet, darunter Nekrose an der Injektionsstelle und Embolia cutis medicamentosa, was auch als Nicolau-Syndrom bezeichnet wird (insbesondere nach versehentlicher subkutaner Anwendung). Bei der intramuskulären Anwendung von Diclofenac ist eine geeignete Nadel zu wählen und eine geeignete Injektionstechnik zu befolgen (siehe Abschnitt [4.2 und/oder 6.6, je nach Kontext]).

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-Syndrom)

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Informieren Sie unverzüglich den Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

Reaktionen an der Injektionsstelle, darunter Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung, Schwellung, einen harten Knoten, wunde Stellen und Bluterguss. Dies kann weiter dazu führen, dass es zu Schwarzfärbung und Absterben der Haut, die die Injektionsstelle umgibt, und des darunter liegenden Gewebes kommt, wobei diese mit Vernarbung verheilen. Dies wird auch als Nicolau-Syndrom bezeichnet.