

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 metamizol er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de foreliggende data om lægemiddelinduceret leverskade fra offentliggjorte tilfælde, caseserier og spontane indberetninger, herunder en række tilfælde med sandsynlig årsagssammenhæng og positiv rechallenge, og i lyset af en mulig biologisk mekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem metamizol og lægemiddelinduceret leverskade i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder metamizol, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På grundlag af en gennemgang af farmakokinetiske *in vitro/ex vivo*-data, individuelle sikkerhedsmæssige indberetninger og den globale videnskabelige litteratur konkluderede PRAC også, at den vægtede kumulative evidens er tilstrækkelig til at understøtte, at der er en risiko for farmakokinetisk interaktion mellem metamizol og CYP2B6- og CYP3A4-substrater via enzyminduktion. Derfor bør den interaktion med bupropion og ciclosporin, der er omtalt i produktinformationen for metamizolholdige lægemidler, udvides til at omfatte andre CYP2B6- og CYP3A4-substrater baseret på tilstrækkeligt dokumenterede tilfælde af signifikante fald i terapeutiske niveauer og/eller mangel på virkning.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for metamizol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder metamizol, 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 indeholdende metamizol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

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)

Produktresuméets pkt. 4.4

Nedenstående advarsel tilføjes:

Lægemiddelinduceret leverskade

Der er rapporteret om tilfælde af akut hepatitis af overvejende hepatocellulært mønster hos patienter behandlet med metamizol, der opstår fra få dage til få måneder efter påbegyndelse af behandling. Tegn og symptomer omfatter forhøjet serumniveau af leverenzymmer med eller uden gulsot, ofte i forbindelse med andre lægemiddelinducerede overfølsomhedsreaktioner (f.eks. hududslæt, bloddyskrasier, feber og eosinofili) eller ledsaget af tegn på autoimmun hepatitis. De fleste patienter kom sig efter seponering af metamizolbehandlingen; i enkelte tilfælde er der dog set progression til akut leversvigt, som kræver levertransplantation.

Mekanismen bag metamizolinduceret leverskade er ikke klart belyst, men en række data tyder på en immunallergisk mekanisme.

Patienter bør have at vide, at de skal kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer på leverskade. Hos sådanne patienter bør metamizol seponeres, og leverfunktionen bør undersøges.

Metamizol bør ikke genstartes hos patienter, der har haft en episode med leverskade under behandlingen med metamizol, for hvilken der ikke er fundet anden årsag.

Produktresuméets pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) tilføjes under systemorganklassen "Lever og galdeveje" med hyppigheden "ikke kendt":

Lægemiddelinduceret leverskade, herunder akut hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymmer (se pkt. 4.4)

Indlægsseddel

Pkt. 2. Det skal du vide, før du begynder at tage <produktnavn>

Advarsler og forsigtighedsregler

Leverproblemer

Patienter i metamizolbehandling har rapporteret om tilfælde af leverbetændelse med symptomer, der starter få dage til få måneder efter påbegyndelse af behandling.

Stop med at bruge <produktnavn> og kontakt en læge, hvis du har symptomer på leverproblemer, herunder kvalme eller opkastning, feber, træthed, appetitløshed, mørkfarvet urin, lysfarvet afføring, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, kløe, udslæt eller smerter i den øvre del af maven. Lægen vil tjekke din leverfunktion.

Du bør ikke tage <produktnavn>, hvis du tidligere har taget metamizolholdige lægemidler og oplevet leverproblemer.

Pkt. 4. Bivirkninger

Stop med at bruge <produkt navn> og søg straks lægehjælp, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer:

kvalme eller opkastning, feber, træthed, appetitløshed, mørkfarvet urin, lysfarvet afføring, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, kløe, udslæt eller smerter i den øvre del af maven. Disse symptomer kan være tegn på leverskade. Se også pkt. 2 "Advarsler og forsigtighedsregler".

[Oversigt over bivirkninger]

Hyp-pighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, forhøjet niveau af leverenzym-er i blodet

Pkt. 4.5

Ordlyden vedrørende interaktioner ændres som følger:

Farmakokinetisk induktion af metaboliserende enzymer:

Metamizol **kan inducere metaboliserende enzymer, herunder CYP2B6 og CYP3A4.**

Samtidig administration af metamizol og bupropion, efavirenz, metadon, valproat, ciclosporin, tacrolimus eller sertralin kan forårsage et fald i plasmakoncentrationen **af disse lægemidler med risiko for fald i klinisk virkning**. Derfor tilrådes det at udvise forsigtighed, når metamizol administreres samtidig; **det kliniske respons og/eller lægemiddelniveauet bør om nødvendigt monitoreres.**

Metamizol kan forårsage et fald i serumniveauet af ciclosporin; ciclosporinkoncentrationen skal derfor monitoreres ved samtidig administration af metamizol.

Indlægsseddel

Pkt. 2. Det skal du vide, før du begynder at tage <produkt navn>

Brug af anden medicin sammen med <produkt navn>

- bupropion, der anvendes til behandling af depression eller **som hjælp til rygeophør**
- **efavirenz, der anvendes til behandling af hiv/aids**
- **metadon, der anvendes til behandling af afhængighed af ulovlige stoffer (såkaldte opioid-er)**
- **valproat, der anvendes til behandling af epilepsi eller bipolar lidelse**
- **tacrolimus, der anvendes til at forebygge organafstødning hos transplanterede patienter**
- **sertralin, der anvendes til behandling af depression.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i november 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	27. december 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	25. februar 2021