

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 Metamizol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der aus veröffentlichten Fällen, Fallserien und Spontanberichten verfügbaren Daten zu arzneimittelbedingten Leberschäden, einschließlich einiger Fälle mit wahrscheinlicher Kausalität und einer positiven Re-Challenge, sowie in Anbetracht des plausiblen biologischen Mechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Metamizol und einem arzneimittelbedingten Leberschaden eine zumindest plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von Metamizol-haltigen Produkten entsprechend ergänzt werden sollte.

Basierend auf der Bewertung pharmakokinetischer *in-vitro*-/*ex-vivo*-Daten, Einzelfallberichten und der weltweiten wissenschaftlichen Literatur ist der PRAC ebenfalls zu dem Schluss gekommen, dass die gewichtete kumulative Evidenz ausreicht, um das Vorhandensein eines Risikos einer pharmakokinetischen Wechselwirkung von Metamizol mit CYP2B6- und CYP3A4-Substraten mittels Enzyminduktion zu unterstützen. Daher sollte die bereits in der Produktinformation von Metamizol-haltigen Arzneimitteln enthaltene Wechselwirkung mit Bupropion und Ciclosporin um andere CYP2B6- und CYP3A4-Substrate ergänzt werden, für die es ausreichend dokumentierte Fälle eines signifikant verringerten therapeutischen Spiegels und/oder eines Mangels an Wirksamkeit gibt.

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 Metamizol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Metamizol enthält/enhalten, 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 Metamizol enthalten, 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 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~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4

Der folgende Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Arzneimittelbedingter Leberschaden

Fälle von akuter Hepatitis, die ein vorwiegend hepatozelluläres Muster hatten und innerhalb weniger Tage bis weniger Monate nach Behandlungsbeginn auftraten, wurden bei Patienten berichtet, die mit Metamizol behandelt wurden. Zu den Anzeichen und Symptomen zählten erhöhte Leberenzymwerte im Serum mit oder ohne Ikterus, häufig im Zusammenhang mit anderen Arzneimittelüberempfindlichkeits-Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Blutbildveränderungen, Fieber und Eosinophilie) oder begleitet von Merkmalen einer Autoimmunhepatitis. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen der Metamizolbehandlung. In Einzelfällen wurde jedoch von einer Progression zum akuten Leberversagen mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation berichtet.

Der Mechanismus des metamizolbedingten Leberschadens ist nicht eindeutig geklärt. Aus den Daten ergeben sich jedoch Hinweise auf einen immun-allergischen Mechanismus.

Patienten sollten angewiesen werden, sich an Ihren Arzt zu wenden, falls Symptome auftreten, die auf einen Leberschaden hinweisen. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit Metamizol abgesetzt und die Leberfunktion überprüft werden.

Metamizol sollte nicht erneut angewendet werden, wenn zuvor unter der Behandlung mit Metamizol ein Leberschaden aufgetreten ist, für den keine andere Ursache gefunden werden konnte.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollten unter der Systemorganklasse Leber- und Gallenerkrankungen unter der Häufigkeitskategorie nicht bekannt hinzugefügt werden:

Arzneimittelbedingter Leberschaden einschließlich akuter Hepatitis, Ikterus, erhöhter Leberenzyme (siehe Abschnitt 4.4)

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Leberprobleme

Bei Patienten, die Metamizol einnehmen, wurde über eine Leberentzündung berichtet, wobei sich Symptome innerhalb weniger Tage bis weniger Monate nach Behandlungsbeginn entwickelten.

Brechen Sie die <Einnahme> <Anwendung> von X ab und wenden Sie sich an einen Arzt, wenn bei Ihnen Symptome von Leberproblemen auftreten wie Unwohlsein (Übelkeit oder Erbrechen), Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, dunkler Urin, heller Stuhlgang, Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen, Juckreiz, Ausschlag oder Schmerzen im Oberbauch. Ihr Arzt wird Ihre Leberfunktion überprüfen.

Sie sollten X nicht <einnehmen> <anwenden>, falls Sie bereits früher ein Metamizol-haltiges Arzneimittel angewendet haben und Leberprobleme aufgetreten sind.

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Berechnen Sie die <Einnahme> <Anwendung> von X ab und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

Unwohlsein (Übelkeit oder Erbrechen), Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, dunkler Urin, heller Stuhlgang, Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen, Juckreiz, Ausschlag oder Schmerzen im Oberbauch. Diese Symptome können Anzeichen eines Leberschadens sein. Siehe auch Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

[Aufzählung der Nebenwirkungen]

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Leberentzündung, Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen, erhöhter Blutspiegel von Leberenzymen.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.5

Die Wechselwirkungen sollten wie folgt geändert/überarbeitet werden:

Pharmakokinetische Induktion von metabolisierenden Enzymen:

Metamizol **kann metabolisierende Enzyme einschließlich CYP2B6 und CYP3A4 induzieren.**

Die gleichzeitige Anwendung von Metamizol mit Bupropion, Efavirenz, Methadon, Valproat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Sertralin kann eine Reduktion der Plasmakonzentration **dieser Arzneimittel mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit** bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Metamizol Vorsicht geboten; **das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht werden.**

~~Metamizol kann eine Abnahme der Ciclosporin-Serumspiegel bewirken. Die Ciclosporin-Spiegel müssen daher überwacht werden, wenn gleichzeitig Metamizol angewendet wird.~~

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Bupropion, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen **und zur Raucherentwöhnung**
- **Efavirenz, ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS**
- **Methadon, ein Arzneimittel zur Behandlung der Abhängigkeit von illegalen Substanzen (sogenannte Opiode)**
- **Valproat, ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen**
- **Tacrolimus, ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Organabstoßungsreaktionen bei transplantierten Patienten**
- **Sertralin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. Dezember 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. Februar 2021