

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 метамизол, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни за лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, от публикувани случаи, серии случаи и спонтанни съобщения, включително за някои случаи с вероятна причинно-следствена връзка и възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на същото лечение, и с оглед на правдоподобния биологичен механизъм, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между метамизол и лекарствено индуцирано чернодробното увреждане, най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи метамизол, следва да бъде съответно изменена.

Въз основа на прегледа на фармакокинетичните данни *in vitro/ex vivo*, съобщенията за безопасност от отделни случаи и публикуваната по света научна литература, PRAC също заключава, че претеглените кумулативни данни са достатъчни, за да подкрепят, че съществува риск от фармакокинетично взаимодействие на метамизол със субстрати на CYP2B6 и CYP3A4 чрез ензимна индукция. Поради това взаимодействието с бупропион и циклоспорин, което понастоящем е разгледано в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи метамизол, следва да се разшири, за да включва други субстрати на CYP2B6 и CYP3A4 с достатъчно добре документирани случаи на значително понижени терапевтични нива и/или липса на ефикасност.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за метамизол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) метамизол, 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 метамизол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на 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, изтрият текст е задраскан)

Точка 4.4 на Кратка характеристика на продукта

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане

Съобщени са случаи на остър хепатит, предимно от хепатоцелуларен тип, при пациенти, лекувани с метамизол, с начало от няколко дни до няколко месеца след започване на лечението. Признаците и симптомите включват повишени чернодробни ензими в серума със или без жълтеница, често в контекста на други реакции на свръхчувствителност към лекарството (напр. кожен обрив, кръвни дискразии, повишена температура и еозинофилия) или придружени от характеристики на автоимунен хепатит. Повечето пациенти са се възстановили при прекратяване на лечението с метамизол; въпреки това в отделни случаи има съобщения за прогресия до остра чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация.

Механизмът на индуцираното от метамизол чернодробно увреждане не е изяснен напълно, но данните показват имуно-алергичен механизъм.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат със своя лекар в случай на поява на симптоми, предполагащи чернодробно увреждане. При такива пациенти употребата на метамизол трябва да се преустанови и да се оцени чернодробната функция.

Метамизол не трябва да се въвежда повторно при пациенти с епизод на чернодробно увреждане по време на лечение с метамизол, при които не е установена друга причина за чернодробното увреждане.

Точка 4.8 от Кратка характеристика на продукта

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Хепатобилиарни нарушения“ в категория „с неизвестна честота“:

Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, включително остър хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими (вж. точка 4.4)

Листовка

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <свободно избрано име>

Предупреждения и предпазни мерки

Проблеми с черния дроб

При пациенти, приемащи метамизол, се съобщава за възпаление на черния дроб, като симптомите се развиват в рамките на няколко дни до няколко месеца след началото на лечението.

Спрете употребата на <свободно избрано име> и се свържете с лекар, ако имате симптоми на чернодробни проблеми като гадене или повръщане, повишена температура, усещане за умора, загуба на апетит, потъмняване на урината, светли изпражнения, пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, сърбеж, обрив или

болка в горната част на корема. Вашият лекар ще провери функцията на черния Ви дроб.

Не трябва да приемате <свободно избрано име>, ако преди това сте приемали лекарствен продукт, съдържащ метамизол, и сте имали чернодробни проблеми.

Точка 4. Възможни нежелани реакции

Спрете употребата на <свободно избрано име> и незабавно се свържете с лекар, ако получите някой от следните симптоми:

Гадене или повръщане, повишена температура, усещане за умора, загуба на апетит, потъмняване на урината, светли изпражнения, пожълтяване на кожата или бялата част на очите, сърбеж, обрив или болка в горната част на корема. Тези симптоми може да са признаци на чернодробно увреждане. Вижте също точка 2 Предупреждения и предпазни мерки.

[Списък на нежеланите реакции]

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Възпаление на черния дроб, пожълтяване на кожата и на бялата част на очите, повишаване на нивото на чернодробните ензими в кръвта.

Точка 4.5

Взаимодействията трябва да се изменят, както следва:

Фармакокинетично взаимодействие – индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими:

Метамизол **може да индуцира лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4.**

Едновременното приложение на метамизол с бупропион, ефавиренц, метадон, валпроат, циклоспорин, такролимус или сертралин може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на тези лекарства с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение на метамизол; **клиничният отговор и/или нивата на лекарствата трябва да се проследяват по подходящ начин.**

~~Метамизол може да причини намаляване на серумните нива на циклоспорин; следователно концентрациите на циклоспорин трябва да се следят при едновременно приложение на метамизол.~~

Листовка

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <свободно избрано име>

Други лекарства и <свободно избрано име>

- бупропион, лекарство, което се използва за лечение на депресия **или като помощно средство за спиране на тютюнопушенето**
- **ефавиренц, лекарство, което се използва за лечение на ХИВ/СПИН**
- **метадон, лекарство, което се използва за лечение на зависимост от забранени вещества (т. нар. опиоиди)**

- валпроат, лекарство, което се използва за лечение на епилепсия или биполарно разстройство
- такролимус, лекарство, което се използва за предотвратяване на отхвърляне на органи при трансплантирани пациенти
- сертралин, лекарство, което се използва за лечение на депресия.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	ноември 2020 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	27 декември 2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	25 февруари 2021 г.