

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(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μεταμιζόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από δημοσιευμένα περιστατικά, από σειρές περιστατικών και από αυθόρμητες αναφορές σχετικά με τη φαρμακογενή ηπατική βλάβη, περιλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με πιθανή αιτιολογική σχέση και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την επανέναρξη της αγωγής (positive rechallenge), και λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό βιολογικό μηχανισμό, η PRAC θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ της μεταμιζόλης και της φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Κατόπιν εξέτασης των δεδομένων φαρμακοκινητικής *in vitro/ex vivo*, των εκθέσεων περί ασφάλειας που αφορούν μεμονωμένες περιπτώσεις και της παγκόσμιας επιστημονικής βιβλιογραφίας, η PRAC απεφάνθη επίσης ότι τα σταθμισμένα συγκεντρωτικά αποδεικτικά στοιχεία είναι επαρκή για την υποστήριξη της ύπαρξης κινδύνου φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης της μεταμιζόλης με τα υποστρώματα CYP2B6 και CYP3A4 μέσω ενζυμικής επαγωγής. Ως εκ τούτου, η αλληλεπίδραση με τη βουπροπιόνη και την κυκλοσπορίνη, η οποία περιγράφεται επί του παρόντος στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη, πρέπει να επεκταθεί και σε άλλα υποστρώματα του CYP2B6 και CYP3A4, σύμφωνα με επαρκώς τεκμηριωμένα περιστατικά σημαντικής μείωσης των θεραπευτικών επιπέδων ή/και ελλιπούς αποτελεσματικότητας.

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 μεταμιζόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μεταμιζόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες 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 τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή τελούν σε διαδικασία έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**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)

ΠΧΠ παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως εξής:

Φαρμακογενής ηπατική βλάβη

Περιστατικά οξείας ηπατίτιδας κυρίως ηπατοκυτταρικού προτύπου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεταμιζόλη, με την εμφάνιση των περιστατικών λίγες μέρες έως μερικούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Στα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνονται αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στον ορό με ή χωρίς ίκτερο, συχνά στο πλαίσιο άλλων αντιδράσεων υπερευαισθησίας στο φάρμακο (π.χ. δερματικό εξάνθημα, δυσκρασία του αίματος, πυρετός και ηωσινοφιλία) ή συνοδευόμενα από χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν με τη διακοπή της χορήγησης μεταμιζόλης. Παρόλα αυτά, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αναφέρθηκε επιδείνωση σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια που έρχοζε μεταμόσχευσης ήπατος.

Ο μηχανισμός της φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης οφειλόμενης στη μεταμιζόλη δεν έχει διευκρινιστεί με σαφήνεια, αλλά τα δεδομένα υποδηλώνουν ανοσο-αλλεργικό μηχανισμό.

Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη πρέπει να δίνονται στους ασθενείς οδηγίες για επικοινωνία με τον γιατρό τους. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση μεταμιζόλης και να αξιολογείται η ηπατική τους λειτουργία.

Σε ασθενείς που εμφάνισαν επεισόδιο ηπατικής βλάβης κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεταμιζόλη για το οποίο δεν έχει προσδιορισθεί καμία άλλη αιτία, δεν πρέπει να χορηγείται πλέον θεραπεία με μεταμιζόλη.

ΠΧΠ παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων» πρέπει να προστεθεί η(οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, όπου περιλαμβάνεται οξεία ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.4)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ηπατικά προβλήματα

Σε ασθενείς που έλαβαν μεταμιζόλη έχει αναφερθεί φλεγμονή του ήπατος, με την εμφάνιση συμπτωμάτων μερικές ημέρες έως και μερικούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Διακόψτε τη χρήση του <επινοηθείσα ονομασία> και επικοινωνήστε με γιατρό εάν εμφανίσετε συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία ή έμετος), πυρετό, κόπωση, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμες εντερικές κενώσεις, κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών, κνησμό, εξάνθημα ή πόνο στο επάνω τμήμα του στομάχου. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τη λειτουργία του ήπατός σας.

Δεν πρέπει να λαμβάνετε <επινοηθείσα ονομασία> εάν έχετε λάβει κατά το παρελθόν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη και εμφανίσατε ηπατικά προβλήματα.

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα, σταματήστε τη χρήση του <επινοηθείσα ονομασία> και επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας:

Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία ή έμετος), πυρετός, αίσθημα κόπωσης, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμες εντερικές κενώσεις, κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών, κνησμός, εξάνθημα ή πόνος στο επάνω τμήμα του στομάχου. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αποτελούν ενδείξεις ηπατικής βλάβης. Βλ. επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις.

[Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών]

Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Φλεγμονή του ήπατος, κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών, αύξηση των επιπέδων ηπατικών ενζύμων στο αίμα

Παράγραφος 4.5

Οι αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

Φαρμακοκινητική επαγωγή μεταβολικών ενζύμων:

Η μεταμιζόλη **μπορεί να επάγει τον μεταβολισμό ενζύμων, περιλαμβανομένου του CYP2B6 και του CYP3A4.**

Η συγχορήγηση μεταμιζόλης με βουπροπιόνη, εφαιβιρένζη, μεθαδόνη, βαλπροϊκό, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους ή σερτραλίνη, ενδέχεται να προκαλέσει μείωση στις συγκεντρώσεις των εν λόγω φαρμάκων στο πλάσμα με πιθανότητα μείωσης της κλινικής αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή στις περιπτώσεις συγχορήγησης μεταμιζόλης. **Η κλινική απόκριση ή/και τα επίπεδα φαρμάκων παρακολουθούνται δεόντως.**

~~Η μεταμιζόλη ενδέχεται να προκαλέσει μείωση στα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στον ορό. Οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης πρέπει, κατά συνέπεια, να παρακολουθούνται σε περιπτώσεις συγχορήγησης με μεταμιζόλη.~~

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>

Άλλα φάρμακα και <επινοηθείσα ονομασία>

- βουπροπιόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη **ή ως βοήθημα για τη διακοπή του καπνίσματος**
- **εφαιβιρένζη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV/AIDS**
- **μεθαδόνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από παράνομες ουσίες (γνωστές ως οπιοειδή)**
- **βαλπροϊκό, φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής**
- **τακρόλιμους, φάρμακο για την πρόληψη της απόρριψης οργάνου σε μεταμοσχευμένους ασθενείς**
- **σερτραλίνη, φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης.**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

| | |
|---|---|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh: | Συνεδρίαση της CMDh τον Νοέμβριο του 2020 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις εθνικές αρμόδιες αρχές: | 27 Δεκεμβρίου 2020 |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 25 Φεβρουαρίου 2021 |