

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para metamizol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre lesión hepática inducida por fármacos de casos publicados, series de casos y notificaciones espontáneas, incluidos algunos casos con causalidad probable y reexposición positiva, y ante un mecanismo biológico plausible, el PRAC considera como mínimo una posibilidad razonable la relación causal entre el metamizol y la lesión hepática inducida por fármacos. En consecuencia, el PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen metamizol debe modificarse.

Basándose en la revisión de los datos farmacocinéticos *in vitro/ex vivo*, los informes de seguridad de casos individuales y la literatura científica a nivel mundial, el PRAC también concluyó que la evidencia acumulada ponderada es suficiente para respaldar que existe un riesgo de interacción farmacocinética del metamizol con sustratos de CYP2B6 y CYP3A4 mediante inducción enzimática. Por lo tanto, la interacción con bupropión y ciclosporina que se aborda actualmente en la información del producto de los medicamentos que contienen metamizol debe extenderse a otros sustratos de CYP2B6 y CYP3A4 con casos suficientemente documentados de disminución significativa de los niveles terapéuticos o de falta de eficacia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para metamizol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) metamizol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen metamizol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional**

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)>

#### Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto Sección 4.4

Se debe añadir la siguiente advertencia:

##### Lesión hepática inducida por fármacos

Se han notificado casos de hepatitis aguda de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con metamizol, con aparición de pocos días a pocos meses después del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen el aumento de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, con frecuencia en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (p. ej., erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia) o acompañado de características de hepatitis autoinmunitaria. La mayoría de los pacientes se recuperaron al interrumpir el tratamiento con metamizol; sin embargo, en casos aislados, se notificó progresión a insuficiencia hepática aguda que requirió trasplante de hígado.

El mecanismo del daño hepático inducido por metamizol no está lo suficientemente esclarecido, pero los datos apuntan a un mecanismo inmunoalérgico.

Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan síntomas indicativos de daño hepático. En estos pacientes debe interrumpirse el tratamiento con metamizol y evaluar la función hepática.

No se debe reintroducir metamizol en pacientes con un episodio de daño hepático durante el tratamiento con metamizol para el que no se haya determinado otra causa del daño hepático.

#### Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas bajo el SOC: Trastornos hepatobiliares con una frecuencia desconocida:

Lesión hepática inducida por fármacos, incluida hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4)

#### Prospecto

##### Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar <denominación de fantasía>

Advertencias y precauciones

##### Problemas hepáticos

Se ha notificado inflamación del hígado en pacientes que toman metamizol con síntomas que se desarrollan en unos pocos días hasta unos meses después del inicio del tratamiento.

Deje de usar <denominación de fantasía> y póngase en contacto con un médico si presenta síntomas de problemas hepáticos, como malestar (náuseas o vómitos), fiebre, sensación de cansancio, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color claro, coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos, picor, erupción o gastralgia superior. Su médico comprobará el funcionamiento de su hígado.

**No debe tomar <denominación de fantasía> si ha tomado previamente algún medicamento que contenga metamizol y tuvo problemas hepáticos.**

#### Sección 4. Posibles efectos adversos

**Deje de usar <denominación de fantasía> y póngase en contacto inmediatamente con un médico si experimenta alguno de los síntomas siguientes:**

**Sensación de enfermedad (náuseas o vómitos), fiebre, sensación de cansancio, pérdida de apetito, orina oscura, deposiciones de color claro, coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos, picor, erupción o dolor en la zona superior del estómago. Estos síntomas pueden ser signos de daño hepático. Ver también la sección 2 Advertencias y precauciones.**

*[Lista de efectos adversos]*

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

**Inflamación del hígado, coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca de los ojos, aumento del nivel sanguíneo de enzimas hepáticas.**

#### Sección 4.5

Las interacciones deben modificarse de la manera siguiente:

**Inducción farmacocinética de enzimas metabolizantes:**

Metamizol **puede inducir enzimas metabolizantes, como CYP2B6 y CYP3A4.**

**La administración conjunta de metamizol con bupropión, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolimus o sertralina puede disminuir los niveles en sangre de estos fármacos con una posible disminución de la eficacia clínica.** Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y bupropión de forma concomitante; **la respuesta clínica o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.**

Si se administra metamizol de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden reducirse y, por lo tanto, deberían ser monitorizados.

#### Prospecto

**Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <denominación de fantasía>**

Uso de <denominación de fantasía> y otros medicamentos

- bupropión, medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión **y/o para ayudar a dejar de fumar**
- **efavirenz, medicamento utilizado para el tratamiento del VIH/SIDA**
- **metadona, medicamento utilizado para tratar la dependencia a drogas ilícitas (denominadas opioides)**
- **valproato, medicamento utilizado para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar**
- **tacrolimus, medicamento utilizado para prevenir el rechazo de órganos en pacientes trasplantados**

- sertralina, medicamento utilizado para tratar la depresión

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de noviembre de 2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	27/12/2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	25/02/2021