

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt metamitsolia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Julkaistuista tapauselostuksista, tapaussarjoista ja spontaaneista ilmoituksista sekä joistakin tapauksista, joihin liittyy todennäköinen syy-seuraussuhde ja positiivinen uudelleenaltistus, on saatu tietoja lääkkeen aiheuttamasta maksavauriosta, ja myös biologinen mekanismi on todennäköinen. Tämän kaiken perusteella PRAC katsoo, että metamitsolin ja lääkkeen aiheuttaman maksavaurion välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Farmakokineettisten *in vitro*- / *ex vivo* -tietojen arvioinnin, yksittäistapauksiin liittyvien turvallisuusraporttien ja maailmanlaajuisen tieteellisen kirjallisuuden perusteella PRAC katsoi myös, että painotettu kumulatiivinen näyttö on riittävä tukemaan päätelmää, että on olemassa riski metamitsolin sekä CYP2B6:n ja CYP3A4:n substraattien välisestä farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta entsyymi-induktion välityksellä. Näin ollen bupropioniin ja siklosporiiniin liittyvä yhteisvaikutus, joka on mainittu metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden nykyisissä valmistetiedoissa, on laajennettava koskemaan myös muita CYP2B6:n ja CYP3A4:n substraatteja, kun huomattavasti pienentyneistä terapeuttisista pitoisuuksista ja/tai tehon puutteesta on riittävästi dokumentoituja tapauksia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Metamitsolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin metamitsolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee osallistuvia jäsenvaltioita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

#### **Valmisteyhteenvedon kohta 4.4**

Lisätään seuraava varoitus:

##### **Lääkkeen aiheuttama maksavaurio**

**Metamitsolilla hoidetuilta potilailta on ilmoitettu tapauksia, joissa potilaalle on kehittynyt pääasiassa hepatosellulaarisen tyypin akuutti hepatiitti muutaman päivän tai muutaman kuukauden aikavälillä hoidon aloittamisesta. Vaurion merkkejä ja oireita ovat esimerkiksi seerumin maksaentsyymiarvojen suureneminen joko ikteruksen kanssa tai ilman sitä, usein muiden lääkeyliherkkyydestä kertovien reaktioiden (esimerkiksi ihottuma, veren dyskrasiat, kuume ja eosinofilia) tai autoimmunihepatiitin piirteiden yhteydessä. Useimmilta potilailta nämä oireet hävisivät metamitsolihoiton lopettamisen jälkeen. Oli kuitenkin joitakin yksittäistapauksia, joista ilmoitettiin, että maksavaurio oli edennyt akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi, ja potilaille piti tehdä maksansiirto.**

**Metamitsolin aiheuttaman maksavaurion mekanismi ei ole tarkkaan selvillä, mutta tiedot viittaavat siihen, että mekanismi on immunoallerginen.**

**Potilaita on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heille ilmaantuu maksavaurioon viittaavia oireita. Näillä potilailla metamitsolihoito on lopetettava ja maksan toiminta on tutkittava.**

**Metamitsolihoitoa ei saa aloittaa uudestaan potilailla, joilla on ollut maksavaurio metamitsolihoiton aikana, kun mitään muuta syytä siihen ei ole löytynyt.**

#### **Valmisteyhteenvedon kohta 4.8**

Elinluokkaan "Maksa ja sappi" on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka yleisyys on tuntematon:

**Lääkkeen aiheuttama maksavaurio, myös akuutti hepatiitti, ikterus, maksaentsyymiarvojen suureneminen (ks. kohta 4.4)**

#### **Pakkausseloste**

**Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <kauppanimi>-valmistetta**

Varoitukset ja varotoimet

##### **Maksaongelmat**

**Metamitsolia käyttäviltä potilailta on ilmoitettu maksatulehdusta, jonka oireet ovat kehittyneet muutaman päivän tai muutaman kuukauden aikavälillä hoidon aloittamisesta.**

**Lopeta <kauppanimi>-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on maksaongelmien oireita. Niitä ovat esimerkiksi pahoinvointi (tai oksentelu), kuume, väsymys, ruokahaluttomuus, tummavirtsaisuus, vaaleat ulosteet, ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen, kutina, ihottuma tai ylävatsakipu. Lääkäri tutkii, miten maksasi toimii.**

**Et saa käyttää <kauppanimi>-valmistetta, jos olet aiemmin käyttänyt metamitsolia sisältäviä lääkevalmisteita ja jos sinulla on ollut maksaongelmia niiden käytön yhteydessä.**

**Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset**

**Lopeta <kauppanimi>-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:**

**pahoinvointi (tai oksentelu), kuume, väsymys, ruokahaluttomuus, tummavirtsaisuus, vaaleat ulosteet, ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen, kutina, ihottuma tai ylävatsakipu. Nämä oireet voivat olla merkkejä maksavauriosta. Ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet.**

*[Luettelo haittavaikutuksista]*

**Yleisyys tuntematon (koska saatavissa olevat tiedot eivät riitä arviointiin):**

**Maksatulehdus, ihon ja silmänvalkuaisten kellertyminen, maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen veressä**

#### **Kohta 4.5**

Muutetaan yhteisvaikutuksia koskevaa kohtaa seuraavasti:

**Metaboloivien entsyymien farmakokineettinen induktio:**

Metamitsoli **voi indusoida metaboloivia entsyymejä, myös CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää.**

**Metamitsolin samanaikainen käyttö bupropionin, efavirentsin, metadonin, valproaatin, siklosporiinin, takrolimuusin tai sertraliinin kanssa** voi aiheuttaa **näiden lääkkeiden** plasmapitoisuuden pienenemisen, jolloin **kliininen teho saattaa heikentyä**. Varovaisuuteen on siis syytä, kun näiden lääkkeiden kanssa käytetään samanaikaisesti metamitsolia; **kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.**

Metamitsoli saattaa pienentää siklosporiinin seerumipitoisuutta. Tämän vuoksi siklosporiinipitoisuutta on seurattava, kun sen kanssa samaan aikaan käytetään metamitsolia.

#### **Pakkausseloste**

**Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <kauppanimi>-valmistetta**

Muut lääkevalmisteet ja <kauppanimi>

- bupropioni, masennuksen hoidossa **tai apuna tupakoinnin lopettamisessa käytettävä lääke**
- **efavirentsi, HIV-infektion/aidsin hoidossa käytettävä lääke**
- **metadoni, laittomiin huumeisiin (opioideihin) syntyneen riippuvuuden hoidossa käytettävä lääke**
- **valproaatti, epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa käytettävä lääke**
- **takrolimuusi, elinsiirtopotilailla hylkimisreaktion estoon käytettävä lääke**
- **sertraliini, masennuksen hoidossa käytettävä lääke.**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous marraskuussa 2020
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	27. joulukuuta 2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	25. helmikuuta 2021