

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za metamizol, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o oštećenju jetre uzrokovanom lijekovima dostupne na temelju objavljenih slučajeva, serija slučaja i spontanih izvješća, uključujući neke slučajeve s vjerojatnom uzročnom povezanošću i pozitivnim *rechallengom*, te s obzirom na vjerojatni biološki mehanizam, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između metamizola i oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže metamizol.

Na temelju pregleda *in vitro* / *ex vivo* farmakokinetičkih podataka, izvješća o sigurnosti pojedinačnih slučajeva i svjetske znanstvene literature, PRAC je zaključio i da su ponderirani kumulativni dokazi dovoljna potvrda da postoji rizik od farmakokinetičke interakcije metamizola sa supstratima CYP2B6 i CYP3A4 putem indukcije enzima. Stoga je interakciju s bupropionom i ciklosporinom, koja je trenutačno navedena u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže metamizol, potrebno proširiti i na druge supstrate CYP2B6 i CYP3A4 s dovoljno dokumentiranim slučajevima značajno smanjenih terapijskih razina i/ili nedostatka djelotvornosti.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za metamizol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) metamizol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže metamizol trenutno odobrene EU-u ili one koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Zabilježeni su slučajevi akutnog hepatitisa pretežno hepatocelularnog uzorka u bolesnika liječenih metamizolom, s nastupom bolesti od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Znakovi i simptomi obuhvaćaju povišene jetrene enzime u serumu sa žuticom ili bez nje, često u kontekstu drugih reakcija preosjetljivosti na lijek (npr. kožni osip, krvne diskrazije, vrućica i eozinofilija) ili popraćene obilježjima autoimunog hepatitisa. Većina se bolesnika oporavila po prekidu liječenja metamizolom; unatoč tome, u izoliranim slučajevima zabilježeno je napredovanje do akutnog zatajenja jetre, zbog čega je bila potrebna transplantacija jetre.

Mehanizam oštećenja jetre uzrokovano metamizolom nije jasno razjašnjen, ali podaci upućuju na imunoalergijski mehanizam.

Bolesnike treba uputiti da se obrate svojem liječniku u slučaju pojave simptoma koji upozoravaju na oštećenje jetre. U takvih bolesnika treba prekinuti primjenu metamizola i procijeniti funkciju jetre.

Metamizol se ne smije ponovno uvoditi u bolesnika s epizodom oštećenja jetre tijekom liječenja metamizolom za koju nije utvrđen nijedan drugi uzrok oštećenja jetre.

Dio 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati u rubrici Poremećaji jetre i žuči prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava s učestalošću „nepoznato“:

oštećenje jetre uzrokovano lijekom, uključujući akutni hepatitis, žuticu, povišene jetrene enzime (vidjeti dio 4.4)

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <novoizumljeni naziv>

Upozorenja i mjere opreza

Problemi s jetrom

U bolesnika koji uzimaju metamizol zabilježena je upala jetre, a simptomi se razvijaju u roku od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja.

Prestanite uzimati <novoizumljeni naziv> i obratite se liječniku ako imate simptome problema s jetrom kao što su mučnina ili povraćanje, vrućica, osjećaj umora, gubitak apetita, tamna mokraća, svijetla stolica, žutilo kože ili bijelog dijela očiju, svrbež, osip ili bolovi u gornjem dijelu trbuha. Vaš liječnik provjerit će Vam funkcioniranje jetre.

Ne smijete uzimati <novoizumljeni naziv> ako ste prethodno uzimali bilo koji lijek koji sadrži metamizol te ste imali problema s jetrom.

Dio 4. Moguće nuspojave

Prestanite uzimati <novoizumljeni naziv> i odmah se obratite liječniku ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

mučnina ili povraćanje, vrućica, osjećaj umora, gubitak apetita, tamna mokraća, svijetla stolica, žutilo kože ili bijelog dijela očiju, svrbež, osip ili bolovi u gornjem dijelu trbuha. Ti simptomi mogu biti znakovi oštećenja jetre. Pogledajte i dio 2. Upozorenja i mjere opreza.

[Popis nuspojava]

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

upala jetre, žutilo kože i bijelog dijela očiju, povećanje razine jetrenih enzima u krvi

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.5

Interakcije je potrebno izmijeniti na sljedeći način:

Farmakokinetička indukcija metabolizirajućih enzima:

Metamizol **može inducirati metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4.**

Istodobna primjena metamizola s bupropionom, efavirenzom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ili sertralinom može prouzročiti smanjenje koncentracije **tih lijekova u plazmi te potencijalno smanjiti njihovu kliničku djelotvornost.** Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuje metamizol; **po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.**

Metamizol može prouzročiti smanjenje razine ciklosporina u serumu; stoga se koncentracije ciklosporina moraju nadzirati kada se istodobno primjenjuje metamizol.

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <novoizumljeni naziv>

Drugi lijekovi i <novoizumljeni naziv>

- bupropion, lijek koji se koristi za liječenje depresije **ili se koristi kao pomoć u prestanku pušenja**
- **efavirenz, lijek koji se koristi za liječenje HIV-a/AIDS-a**
- **metadon, lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o ilegalnim drogama (tzv. opioidi)**
- **valproat, lijek koji se koristi za liječenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja**
- **takrolimus, lijek koji se koristi za sprečavanje odbacivanja organa u bolesnika u kojih je provedena transplantacija**
- **sertralin, lijek koji se koristi za liječenje depresije**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenome 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	27. prosinca 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	25. veljače 2021.