

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a metamizolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A gyógyszer okozta májkárosodásra vonatkozó, publikált esetekben, esetsorozatokban és spontán jelentésekben (beleértve néhány lehetséges ok-okozati összefüggéssel bíró, és pozitív re-challenge esetet is) rendelkezésre álló adatokat, valamint egy valószínűsíthető biológiai mechanizmust figyelembe véve a PRAC-nak az a véleménye, hogy a metamizol alkalmazása és a gyógyszer okozta májkárosodás kialakulása közötti ok-okozati összefüggésnek legalábbis fennáll a lehetősége. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a metamizolt tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Az *in vivo/ex vivo* farmakokinetikai adatok, az egyedi esetjelentések és a nemzetközi tudományos szakirodalom adatainak áttekintése alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az összesített bizonyítékok súlyozott értékelése elegendően alátámasztja a metamizol és a CYP2B6- és CYP3A4-szubsztrátok között fennálló, enzimindukció révén létrejövő farmakokinetikai kölcsönhatás kockázatát. Ezért a metamizol tartalmú gyógyszerek kísérőirataiban a bupropionnal és a ciklosporinnal fennálló kölcsönhatásra vonatkozó jelenlegi leírást ki kell terjeszteni más CYP2B6 és CYP3A4 szubsztrátokra a terápiás szint jelentős csökkenésével és/vagy a hatásosság hiányával kapcsolatos, megfelelően dokumentált esetek alapján.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A metamizolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a metamizolt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, metamizolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás 4.4 pont

A következő figyelmeztetést kell beilleszteni:

Gyógyszer okozta májkárosodás

Metamizollal kezelt betegeknél a kezelés kezdetét követően néhány nappal, vagy néhány hónappal kialakuló, túlnyomórészt hepatocellularis jellegű akut hepatitis eseteit jelentették. A tünetek közé tartozott a májenzimszint-emelkedés (sárgasággal vagy a nélkül), a gyakran egyéb gyógyszer-túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés, vérdiszkrázia, láz és eozinofília), vagy az autoimmun hepatitisre jellemző tünetek kíséretében. A legtöbb beteg a metamizol-kezelés abbahagyása után felépült, ugyanakkor izolált esetekben beszámoltak májátültetést igénylő akut májelégtelenségről.

A metamizol által okozott májkárosodás mechanizmusa nem teljesen tisztázott, de az adatok immunoallergiás mechanizmusra utalnak.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy májkárosodásra utaló tünetek jelentkezése esetén forduljanak kezelőorvosukhoz. Ilyen esetekben a metamizol alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a májfunkciót.

A metamizol nem alkalmazható újra azoknál a betegnél, akiknél metamizol-kezelés során jelentkezett olyan májkárosodás, amelynek egyéb okát nem sikerült meghatározni.

Alkalmazási előírás 4.8 pont

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni a „Máj- és epebetegségek, illetve tünetek” szervrendszer kategóriát „nem ismert” gyakorisággal:

Gyógyszer okozta májkárosodás, beleértve az akut hepatitiszt, sárgaságot, emelkedett májenzimszinteket (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók a(z) <gyógyszer neve> alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Májbetegségek

Májgyulladást jelentettek metamizolt szedő betegeknél. A májgyulladás tünetei a kezelés kezdetétől számított néhány napon vagy néhány hónapon belül jelentkeztek.

Hagyja abba a <gyógyszer neve> alkalmazását, és forduljon kezelőorvosához, ha májbetegség tünetei jelentkeznek Önnél, mint pl. émelygés (hányinger vagy hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy a fájdalom a gyomortájon (a has felső részén). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a májfunkciókat.

Ne szedje a <gyógyszer neve>-t, ha metamizol-tartalmú gyógyszer szedése során korábban jelentkezett már Önnél májbetegség.

4. pont Lehetséges mellékhatások

Hagyja abba a <gyógyszer neve> alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

Émelygés (hányinger, hányás), láz, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, világos színű széklet, a bőr és a szemfehérje besárgulása, bőrviszketés, bőrkiütés vagy fájdalom a gyomortájéon (a has felső részén). Ezek a tünetek májkárosodás tünetei lehetnek. Lásd még 2. pont: Figyelmeztetések és óvintézkedések.

[mellékhatások felsorolása]

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Májgyulladás, a bőr és a szemfehérje besárgulása, emelkedett májenzimszintek a vérben.

Alkalmazási előírás 4.5 pont

A kölcsönhatásokat az alábbiak szerint kell módosítani:

Metabolizáló enzimek farmakokinetikai indukciója:

A metamizol **metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása bupropionnal, efavirenzzel, metadonnal, valproáttal, ciklosporinnal, takrolimusszal vagy szertralinnal csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti ezeknek a gyógyszereknek a klinikai hatásosságát.** Ezért a metamizol együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; **adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.**

A metamizol csökkentheti a szérum ciklosporin szintjeit; ezért metamizol együttes alkalmazása esetén a ciklosporin koncentrációját ellenőrizni kell.

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók a(z) <gyógyszer neve> alkalmazása előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) <gyógyszer neve>

- bupropion, depresszió kezelésére szolgáló **vagy a dohányzásról történő leszokást elősegítő gyógyszer**
- **efavirenz, HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer**
- **metadon, tiltott kábítószer (opioidok) által kiváltott függőség kezelésére**
- **valproát, epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére szolgáló gyógyszer**
- **takrolimusz, szervkilökődést megelőző gyógyszer, szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazzák**
- **szertralin, depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. novemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. december 27.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. február 25.