

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto metamizolo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie vaisto sukeltą kepenų pažeidimą, kuris buvo nustatytas tais atvejais, apie kuriuos buvo paskelbti moksliniai straipsniai, taip pat atlikus kelių pranešimų apie atskirus atvejus tyrimą ir spontaninių pranešimų analizę, įskaitant kelis atvejus, kai buvo patvirtintas tikėtinas nepageidaujamo poveikio priežastinis ryšys su vaisto vartojimu ir nepageidaujamų reakcijų pasikartojimu vaisto vartojimą atnaujinus, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną biologinį mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad metamizolo priežastinis ryšys su vaisto sukeltu kepenų pažeidimu yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informacinius dokumentus.

Remdamasis *in vitro* ir *ex vivo* farmakokinetinių tyrimų duomenimis, pranešimuose apie atskirus atvejus pateiktais saugumo duomenimis ir įvairiose pasaulio šalyse paskelbtais moksliniais straipsniais, *PRAC* taip pat priėjo prie išvados, kad svertinės įrodymų visumos pakanka, siekiant pagrįsti, kad metamizolą vartojant kartu su CYP2B6 ir CYP3A4 substratais, dėl fermentų indukcijos kyla farmakokinetinės sąveikos rizika. Todėl į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informaciniuose dokumentuose šiuo metu pateiktą informaciją apie sąveiką su bupropionu ir ciklosporinu reikia įtraukti ir kitus CYP2B6 ir CYP3A4 substratus ir kartu reikia pateikti tinkamai dokumentais patvirtintus reikšmingai sumažėjusios vaisto terapinės koncentracijos ir (arba) vaisto neveiksmingumo atvejus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl metamizolo, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra metamizolo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

## **II priedas**

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius** (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

#### **Preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.4 skyrius**

Tekstą reikia papildyti toliau nurodytu įspėjimu.

##### **Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas**

**Gauta pranešimų apie metamizolą gydytiems pacientams nustatytus ūminio hepatito, daugiausia hepatoceliulinio pobūdžio, atvejus, kai šis sutrikimas pasireiškė praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių nuo gydymo pradžios. Ūminis hepatitas pasireiškia šiais požymiais ir simptomais: padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu kraujo serume su gelta arba be jos, kuris dažnai nustatomas kartu su kitomis padidėjusio jautrumo į vaistą reakcijomis (pvz., odos išbėrimu, kraujo diskrazija, karščiavimu ir eozinofilija) arba autoimuninio hepatito požymiais. Daugumos pacientų nepageidaujamos reakcijos išnyko nutraukus gydymą metamizolu, vis dėlto pavieniais atvejais, apie kuriuos buvo pranešta, šis sutrikimas progresavo į ūminį kepenų nepakankamumą, dėl kurio pacientui reikėjo persodinti kepenis.**

**Metamizolo sukeliama kepenų pažeidimo mechanizmas nevisiškai ištirtas, bet iš duomenų matyti, kad jį lemia imuninis-alerginis mechanizmas.**

**Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus simptomams, kurie leidžia įtarti kepenų pažeidimą, jie turi kreiptis į gydytoją. Reikia nutraukti tokių pacientų gydymą metamizolu ir įvertinti jų kepenų funkciją.**

**Gydymo metamizolu negalima atnaujinti pacientams, kuriems gydymo metamizolu laikotarpiu pasireiškė kepenų pažeidimo epizodas, jei kitų kepenų pažeidimo priežasčių nenustatyta.**

#### **PCS 4.8 skyrius**

Organų sistemų klasės (OSK) „Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai“ skiltį reikėtų papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), nurodant, kad jos (-ų) dažnis nežinomas.

**Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas, įskaitant ūminį hepatitą, gelta, padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).**

#### **Pakuotės lapelis**

##### **2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant < sugalvotas pavadinimas >**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### **Kepenų sutrikimai**

**Gauta pranešimų apie kepenų uždegimą, nustatytą metamizolą vartojantiems pacientams, kuriems jo simptomai pasireiškė per kelias dienas arba kelis mėnesius nuo gydymo pradžios.**

**Nebevertokite < sugalvotas pavadinimas > ir kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė kepenų sutrikimų, pvz., pykinimas arba vėmimas, karščiavimas, nuovargis, apetito netekimas, patamsėjęs šlapimas, neiprastai šviesios (baltos) spalvos išmatos, odos arba akių baltymų pageltimas, niežėjimas, išbėrimas arba skausmas viršutinėje pilvo dalyje. Jūsų gydytojas patikrins, ar nesutrikusi Jūsų kepenų veikla.**

**Jums negalima vartoti < sugalvotas pavadinimas >, jeigu Jūs anksčiau vartojote vaistą, kurio sudėtyje yra metamizolo, ir Jums pasireiškė kepenų sutrikimų.**

#### 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

**Nebevertokite <sugalvotas pavadinimas> ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų simptomų:**

**pykinimas arba vėmimas, karščiavimas, nuovargis, apetito netekimas, patamsėjęs šlapimas, neįprastai šviesios (baltos) išmatos, odos arba akių baltymų pageltimas, niežėjimas, išbėrimas arba skausmas viršutinėje pilvo dalyje. Šie simptomai gali būti kepenų pažeidimo požymiai. Žr. 2 skyrių „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“.**

*[Šalutinio poveikio reiškinių sąrašas]*

**Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):**

**kepenų uždegimas, odos ir akių baltymų pageltimas, kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas.**

#### PCS 4.5 skyrius

Informaciją apie sąveiką reikia pakeisti taip, kaip nurodyta toliau.

#### **Farmakokinetinė metabolizuojančių fermentų indukcija**

Metamizolas **gali indukuoti metabolizuojančius fermentus, įskaitant CYP2B6 ir CYP3A4.**

**Metamizola vartojant kartu su bupropionu, efavirenzu, metadonu, valproatu, ciklosporinu, takrolimuzu arba sertralinu, gali sumažėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje ir gali sumažėti jų klinikinis veiksmingumas. Todėl, kai vartojama minėtų vaistinių preparatų ir metamizolo derinio, rekomenduojama imtis atitinkamų atsargumo priemonių; **prireikus, reikia stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir (arba) vaistinių preparatų koncentracijas kraujyje.****

Vartojant metamizolą, gali sumažėti ciklosporino koncentracija serume, todėl tuo pat metu vartojant metamizolą, būtina stebėti ciklosporino koncentraciją serume.

#### **Pakuotės lapelis**

#### **2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant < sugalvotas pavadinimas >**

Kiti vaistai ir < sugalvotas pavadinimas >

- bupropionas – vaistas, kuriuo gydoma depresija **arba kuris vartojamas kaip pagalbinė priemonė siekiant nustoti rūkyti;**
- **efavirenzas – vaistas, kuriuo gydoma nuo ŽIV (AIDS);**
- **metadonas – vaistas, kuriuo gydoma priklausomybė nuo narkotikų (vadinamųjų opioidais);**
- **valproatas – vaistas, kuriuo gydoma epilepsija ir bipolinis sutrikimas;**
- **takrolimuzas – vaistas, kuris skiriamas pacientams, kuriems atlikta transplantacija (organų persodinimo operacija), siekiant išvengti persodinto organo atmetimo;**
- **sertralinas – vaistas, kuriuo gydoma depresija.**

### **III priedas**

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2020 m. lapkričio mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020-12-27
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021-02-25