

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par metamizola periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz datiem par zāļu ierosinātu aknu bojājumu, kas pieejami no publicētajiem gadījumiem, gadījumu sērijām un spontānajiem ziņojumiem, tostarp dažiem gadījumiem ar varbūtēju cēloņsakarību un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas atsākšanu, kā arī ņemot vērā ticamo bioloģisko mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp metamizola lietošanu un zāļu izraisītiem aknu bojājumiem ir vismaz pamatoti iespējama. Tāpēc *PRAC* secināja, ka metamizolu saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Pamatojoties uz pārskatītajiem *in vitro/ex vivo* farmakokinētikas datiem, atsevišķu gadījumu drošuma ziņojumiem un zinātniskajām publikācijām no visas pasaules, *PRAC* arī secināja, ka svērtie kumulatīvie pierādījumi ir pietiekami, lai pamatotu to, ka pastāv farmakokinētiskās mijiedarbības risks starp metamizolu un CYP2B6 un CYP3A4 substrātiem enzīmu indukcijas ceļā. Tāpēc metamizolu saturošo zāļu informācijā pašlaik aprakstītā mijiedarbība ar bupropionu un ciklosporīnu ir jāpaplašina, to attiecinot arī uz citiem CYP2B6 un CYP3A4 substrātiem, jo ir pietiekami daudz dokumentētu gadījumu ar nopietni samazinātu terapeitisko līmeni un/vai efektivitātes trūkumu.

CMDh piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par metamizolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur metamizolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur metamizolu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka saistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Zāļu izraisīts aknu bojājums

Zinots par akūta, galvenokārt hepatocelulāra tipa, hepatīta gadījumiem ar metamizolu ārstētiem pacientiem, kas radās dažas dienas līdz dažus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pazīmes un simptomi ietver aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos serumā ar dzelti vai bez tās, bieži saistībā ar citām paaugstinātas jutības reakcijām pret zālēm (piemēram, izsitumi, asins diskrāzijas, drudzis un eozinofilija) vai apvienojumā ar autoimūna hepatīta iezīmēm. Lielākā daļa pacientu atveseļojās pēc metamizola terapijas pārtraukšanas, taču zinots, ka atsevišķos gadījumos bojājumi progresēja līdz akūtai aknu mazspējai, kad bija nepieciešama aknu transplantācija.

Metamizola izraisīta aknu bojājuma mehānisms nav skaidri zināms, bet dati liecina par imūnalerģisku mehānismu.

Pacienti jābrīdina, ka gadījumā, ja viņiem rodas simptomi, kas liecina par aknu bojājumiem, ir jāsazinās ar ārstu. Šādiem pacientiem jāpārtrauc metamizola lietošana un jānovērtē aknu darbība.

Metamizolu nedrīkst atkārtoti lietot pacientiem, kuriem metamizola terapijas laikā bija aknu bojājuma epizode un aknu bojājumam nevarēja noteikt nevienu citu iemeslu.

Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasē "Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi" jāpievieno šāda(-as) blakusparādība(-as) ar biežumu "nav zināmi":

Zāļu izraisīts aknu bojājums, tostarp akūts hepatīts, dzelte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Zinots, ka pacientiem, kuri lietoja metamizolu, radās aknu iekaisums, kura simptomi radās dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas sākuma.

Pārtrauciet <zāļu nosaukums> lietošanu un sazinieties ar ārstu, ja Jums ir aknu darbības traucējumu simptomi, piemēram, nelabums (slikta dūša vai vemšana), drudzis, nogurums, ēstgribas zudums, tumšs urīns, gaišas fēces, ādas vai acu baltumu dzelte, nieze, izsitumi vai sāpes vēdera augšdaļā. Ārsts pārbaudīs Jūsu aknu darbību.

Jūs nedrīkstat lietot <zāļu nosaukums>, ja, iepriekš lietojot jebkādas metamizolu saturošas zāles, Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi.

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Pārtrauciet <zāļu nosaukums> lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Nelabums (slikta dūša vai vemšana), drudzis, nogurums, ēstgribas zudums, tumšs urīns, gaišas fēces, ādas vai acu baltumu dzelte, nieze, izsitumi vai sāpes vēdera augšdaļā. Šie simptomi var būt aknu bojājumu pazīmes. Skatiet arī 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā".

[Blakusparādību saraksts]

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

Aknu iekaisums, ādas un acu baltumu dzelte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs

4.5. apakšpunkts

Mijiedarbība jāgroza šādā veidā:

Metabolizējošo enzīmu farmakokinētiskā indukcija

Metamizols **var inducēt metabolizējošos enzīmus, tostarp CYP2B6 un CYP3A4.**

Bupropiona, efavirenza, metadona, valproāta, ciklosporīna, takrolīma vai sertralīna lietošana vienlaicīgi ar metamizolu var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā **un potenciāli mazināt to klīnisko efektivitāti**. Tāpēc, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar metamizolu, ieteicams ievērot piesardzību; **atbilstoši jāuzrauga klīniskā atbildes reakcija un/vai zāļu līmenis.**

~~Metamizols var samazināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā. Tādēļ vienlaicīgas terapijas gadījumā jākontrolē ciklosporīna līmenis plazmā.~~

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

Citas zāles un <zāļu nosaukums>

- bupropions, zāles, kuras lieto depresijas ārstēšanai **vai kā palīg līdzekli, lai atņemtu smēķēšanu;**
- **efavirenzis, zāles, kuras lieto HIV/AIDS ārstēšanai;**
- **metadons, zāles, kuras lieto atkarības no nelegālajām narkotikām (tā sauktajiem opioīdiem) ārstēšanai;**
- **valproāts, zāles, kuras lieto epilepsijas vai bipolāro traucējumu ārstēšanai;**
- **takrolīms, zāles, kuras lieto, lai novērstu orgānu atgrūšanu pacientiem pēc transplantācijas;**
- **sertralīns, zāles, kuras lieto depresijas ārstēšanai.**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada novembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2020. gada 27. decembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 25. februāris