

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor metamizol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In het kader van beschikbare gegevens over geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel uit gepubliceerde gevallen, casusreeksen en spontane meldingen, waaronder sommige gevallen met waarschijnlijke causaliteit en een positieve 'rechallenge', en gezien het plausibel biologisch mechanisme, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen metamizol en geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel ten minste als een redelijke mogelijkheid. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die metamizol bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gebaseerd op beoordeling van *in vitro/ex vivo* farmacokinetische gegevens, veiligheidsrapporten van individuele casussen en de wereldwijde wetenschappelijke literatuur, concludeerde het PRAC dat het gewogen cumulatief bewijs voldoende is om te ondersteunen dat er een risico bestaat op farmacokinetische interactie van metamizol met CYP2B6- en CYP3A4-substraten *via* enzyminductie. Daarom moet de interactie met bupropion en ciclosporine die momenteel in de productinformatie van metamizol-bevattende geneesmiddelen vermeld is, worden uitgebreid naar andere CYP2B6- en CYP3A4-substraten met voldoende gedocumenteerde gevallen van aanzienlijk verminderde therapeutische niveaus en/of gebrek aan werkzaamheid.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor metamizol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) metamizol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die metamizol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient te worden toegevoegd als volgt:

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel

Gevallen van acute hepatitis van voornamelijk hepatocellulair patroon werden gemeld bij patiënten die met metamizol werden behandeld, met een aanvang van enkele dagen tot een paar maanden na de start van de behandeling. Tekenen en symptomen omvatten verhoogde leverenzymen in het serum met of zonder geelzucht, vaak in het kader van andere overgevoeligheidsreacties op het geneesmiddel (bijv. huiduitslag, bloeddyscrasieën, koorts en eosinofilie) of gepaard gaande met kenmerken van auto-immuunhepatitis. De meeste patiënten herstelden bij stopzetting van de behandeling met metamizol; toch werd in geïsoleerde gevallen progressie naar acuut leverfalen gemeld waarvoor levertransplantatie nodig was.

Het mechanisme van door metamizol geïnduceerd leverletsel is niet volledig opgehelderd, maar de beschikbare gegevens duiden op een immuno-allergisch mechanisme.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om contact op te nemen met hun arts indien symptomen die wijzen op leverletsel optreden. Bij dergelijke patiënten moet metamizol worden stopgezet en moet de leverfunctie worden beoordeeld.

Metamizol mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten met een episode van leverletsel tijdens de behandeling met metamizol, waarvoor geen andere oorzaak van leverletsel is vastgesteld.

Samenvatting van de productkenmerken Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse 'Lever- en galaandoeningen' met een frequentie *niet bekend*:

Door een geneesmiddel veroorzaakt leverletsel, waaronder acute hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (zie rubriek 4.4)

Bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Leverproblemen

Ontsteking van de lever is gemeld bij patiënten die metamizol namen, met klachten die zich binnen enkele dagen tot enkele maanden na het begin van de behandeling ontwikkelden.

Stop met het gebruik van <fantasiernaam> en neem contact op met een arts als u klachten heeft van leverproblemen, zoals een misselijk gevoel (misselijkheid of braken), koorts, vermoeidheid, verlies van eetlust, donkere urine, lichtgekleurde stoelgang, vergeling van de huid of het witte deel van de ogen, jeuk, uitslag of maagpijn. Uw arts zal de werking van uw lever controleren.

U mag <fantasiernaam> niet gebruiken als u eerder een metamizol-bevattend geneesmiddel heeft ingenomen en leverproblemen had.

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Stop met het gebruik van <fantasiernaam> en neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende klachten heeft:

Misselijk gevoel (misselijkheid of braken), koorts, vermoeidheid, verlies van eetlust, donkere urine, lichtgekleurde stoelgang, vergeling van de huid of het witte deel van de ogen, jeuk, uitslag of maagpijn. Deze klachten kunnen tekenen zijn van leverletsel. Zie ook rubriek 2 Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[Lijst van bijwerkingen]

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Ontsteking van de lever, vergeling van de huid en het witte deel van de ogen, toename in het gehalte aan leverenzymen in het bloed

Rubriek 4.5

De interacties moeten als volgt gewijzigd worden:

Farmacokinetische inductie van metaboliserende enzymen:

Metamizol **kan metaboliserende enzymen induceren, waaronder CYP2B6 en CYP3A4.**

Gelijktijdige toediening van metamizol met bupropion, efavirenz, methadon, valproaat, cyclosporine, tacrolimus of sertraline kan een vermindering in plasmaconcentraties **van deze geneesmiddelen veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid.** Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol gelijktijdig wordt toegediend; **klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.**

Metamizol kan de bloedspiegel van ciclosporine verlagen; daarom moet men de spiegels van ciclosporine controleren in geval van gelijktijdige behandeling.

Bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- bupropion, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om depressie te behandelen **of als hulpmiddel bij het stoppen met roken**
- **efavirenz, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hiv/AIDS te behandelen**
- **methadon, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om verslaving aan illegale drugs te behandelen (zogenaamde opioïden)**
- **valproaat, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie of een bipolaire stoornis te behandelen**
- **tacrolimus, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om orgaanafstoting bij transplantatiepatiënten te voorkomen**

- sertraline, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om depressie te behandelen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	november 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	27 december 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	25 februari 2021