

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących metamizolu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących polekowego uszkodzenia wątroby, pochodzących z opublikowanych opisów pojedynczych przypadków, serii przypadków i dobrowolnych zgłoszeń, w tym przypadków z prawdopodobnym występowaniem związku przyczynowo-skutkowego oraz pozytywnej reakcji na odstawienie leku, uwzględniając ewentualny mechanizm biologiczny zjawiska, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem metamizolu a występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby jest z uzasadnionych przyczyn co najmniej prawdopodobny. Dlatego komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających metamizol należy odpowiednio zmodyfikować.

Na podstawie przeglądu danych dotyczących farmakokinetyki w warunkach *in vitro* (*ex vivo*), zgłoszeń pojedynczego przypadku niepożądanego działania leku i ogólnościatowego piśmiennictwa naukowego, komitet PRAC stwierdził również, że średnio ważony wynik wystarcza, aby potwierdzić występowanie ryzyka oddziaływania farmakokinetycznego metamizolu z substratami CYP2B6 i CYP3A4 w wyniku indukcji enzymatycznej. W związku z powyższym interakcje z bupropionem i cyklosporyną, opisane obecnie w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających metamizol, należy rozszerzyć o inne substraty CYP2B6 i CYP3A4 z wystarczająco udokumentowanymi przypadkami znaczącego zmniejszenia stężeń terapeutycznych i (lub) braku skuteczności.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących metamizolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) metamizol jako substancję czynną pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające metamizol są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

ChPL, punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Polekowe uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych metamizolem notowano przypadki ostrego zapalenia wątroby, przebiegającego głównie z uszkodzeniem komórek wątrobowych i pojawiającego się w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, w tym z żółtaczką, często w kontekście reakcji nadwrażliwości na inne leki (np. wysypka skórna, dyskrazje komórek krwi, gorączka i eozynofilia) lub z jednoczesnymi cechami zapalenia wątroby na podłożu autoimmunologicznym. U większości pacjentów objawy ustępowały po przerwaniu leczenia metamizolem, jednak w pojedynczych przypadkach notowano progresję do ostrej niewydolności wątroby z koniecznością przeszczepienia tego narządu.

Mechanizm powstawania uszkodzenia wątroby na skutek stosowania metamizolu nie jest jasno określony, ale dane wskazują na występowanie mechanizmu immunologiczno-alergicznego.

Pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów świadczących o uszkodzeniu wątroby. U takiego pacjenta należy przerwać leczenie metamizolem i wykonać badania czynności wątroby.

Jeśli u pacjenta nastąpiło uszkodzenie wątroby podczas stosowania metamizolu, nie należy ponownie wdrażać leczenia metamizolem, jeśli nie stwierdzono innych przyczyn uszkodzenia wątroby.

ChPL, punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania określoną jako „częstość nieznaną”:

Polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4)

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Dolegliwości dotyczące wątroby

U pacjentów przyjmujących metamizol występowały przypadki zapalenia wątroby, którego objawy pojawiały się w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią dolegliwości dotyczące wątroby, takie jak: złe samopoczucie (nudności lub wymioty), gorączka, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu, jasno zabarwione stolce, zażółcenie skóry lub białkówki oczu, swędzenie, wysypka lub ból w górnej części brzucha. Lekarz skontroluje u pacjenta prawidłowość funkcjonowania wątroby.

Pacjent nie powinien przyjmować leku <nazwa własna>, jeśli stosował wcześniej jakiegokolwiek produkty lecznicze zawierające metamizol i miał dolegliwości ze strony wątroby.

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Należy przerwać przyjmowanie leku <nazwa własna> i natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

Złe samopoczucie (nudności lub wymioty), gorączka, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu, jasno zabarwione stolce, zażółcenie skóry lub białkówki oczu, swędzenie, wysypka lub ból w górnej części brzucha. Mogą to być objawy uszkodzenia wątroby. Patrz też punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

[Wykaz działań niepożądanych]

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zapalenie wątroby, zażółcenie skóry i białkówki oczu, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi

ChPL, punkt 4.5

Należy zmienić opis interakcji w następujący sposób:

Farmakokinetyczna indukcja enzymów metabolizujących:

Metamizol **może indukować enzymy metabolizujące, w tym CYP2B6 i CYP3A4.**

Jednoczesne podawanie metamizolu i bupropionu, efawireny, metadonu, walproinianu, cyklosporyny, takrolimusu lub sertraliny może zmniejszyć stężenie **tych leków w osoczu i ograniczyć ich skuteczność kliniczną**. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z metamizolem; **w stosownych przypadkach należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.**

Metamizol może zmniejszać stężenie cyklosporyny w surowicy, wobec tego należy je monitorować w przypadku jednoczesnego podawania metamizolu.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Lek <nazwa własna> a inne leki

- bupropion, lek stosowany w leczeniu depresji **albo wspomagająco podczas rzucania palenia,**
- **efawirenz, lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV (AIDS),**
- **metadon, lek stosowany w leczeniu uzależnienia od niedozwolonych środków odurzających (tzw. opioidów),**
- **walproinian, lek stosowany w leczeniu padaczki lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego,**
- **takrolimus, lek stosowany w zapobieganiu odrzucenia narządu u pacjentów po przeszczepieniu,**
- **sertralina, lek stosowany w leczeniu depresji.**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w listopadzie 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	27. grudnia 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	25. lutego 2021 r.