

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre metamizol sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje o liekom indukovanom poškodení pečene z publikovaných prípadov, sérií prípadov a spontánnych hlásení vrátane niektorých prípadov s pravdepodobnou príčinnou súvislosťou a pozitívnym re-challenge a vzhľadom na pravdepodobný biologický mechanizmus, výbor PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi metamizolom a liekom indukovaným poškodením pečene za prinajmenšom odôvodnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce metamizol sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

Na základe preskúmania farmakokinetických údajov *in vitro/ex vivo*, bezpečnostných hlásení jednotlivých prípadov a celosvetovej vedeckej literatúry výbor PRAC dospel tiež k záveru, že dôkazy z kumulatívnych údajov sú dostatočné na podporu existencie rizika farmakokinetickej interakcie metamizolu so substrátmi CYP2B6 a CYP3A4 prostredníctvom indukcie enzýmov. Preto sa majú interakcie s bupropiónom a cyklosporínom, ktoré sa v súčasnosti nachádzajú v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce metamizol, rozšíriť o ďalšie substráty CYP2B6 a CYP3A4 s dostatočne zdokumentovanými prípadmi významne zníženej terapeutickej hladiny a/alebo nedostatku účinnosti.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre metamizol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) metamizol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce metamizol, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.4

Má sa pridať nasledovné upozornenie:

Liekom indukované poškodenie pečene

U pacientov liečených metamizolom boli hlásené prípady akútnej hepatitídy prevažne hepatocelulárneho typu s nástupom niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začiatku liečby. Prejavy a príznaky zahŕňajú zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov v sére so žltackou alebo bez nej, často v súvislosti s inými hypersenzitívnymi liekovými reakciami (napr. kožná vyrážka, krvné dyskrázie, horúčka a eozinofília) alebo spojené s príznakmi autoimunitnej hepatitídy. Väčšina pacientov sa zotavila po ukončení liečby metamizolom; v ojedinelých prípadoch bola však hlásená progresia do akútneho zlyhania pečene vyžadujúca transplantáciu pečene.

Mechanizmus poškodenia pečene indukovaného metamizolom nie je úplne objasnený, ale údaje naznačujú imunoalergický mechanizmus.

Pacienti majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára v prípade, že sa u nich vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene. U týchto pacientov sa má liečba metamizolom ukončiť a má sa vyšetriť funkcia pečene.

U pacientov s epizódou poškodenia pečene počas liečby metamizolom, u ktorých nebola stanovená iná príčina poškodenia pečene, sa liečba metamizolom nemá znova začínať.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy pečene a žlčových ciest“ sa majú pridať nasledujúce nežiaduce reakcie s frekvenciou výskytu „neznáme“:

Liekom indukované poškodenie pečene vrátane akútnej hepatitídy, žltacky, zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov v krvi (pozri časť 4.4)

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <vymyslený názov>

Upozornenia a opatrenia

Problémy s pečeňou

U pacientov užívajúcich metamizol bol hlásený zápal pečene s príznakmi, ktoré sa objavili v priebehu niekoľkých dní až niekoľkých mesiacov po začiatku liečby.

Ak máte príznaky problémov s pečeňou, napríklad sa cítite chorý (nevoľnosť alebo vracanie) alebo spozorujete príznaky ako je horúčka, pocit únavy, strata chuti do jedla, tmavo sfarbený moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože alebo očných bielok, svrbenie, vyrážka alebo bolesť

v hornej časti žalúdka, prestaňte užívať <vymyslený názov> a obráťte sa na svojho lekára. Lekár vám vyšetří funkciu pečene.

Ak ste niekedy užívali liek obsahujúci metamizol a mali ste problémy s pečeňou, nemáte užívať <vymyslený názov>.

Časť 4. Možné vedľajšie účinky

Prestaňte užívať <vymyslený názov> a okamžite sa obráťte na lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Pocit ochorenia (nevoľnosť alebo vracanie), horúčka, pocit únavy, strata chuti do jedla, tmavo sfarbený moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože alebo očných bielok, svrbenie, vyrážka alebo bolesť v hornej časti žalúdka. Tieto príznaky môžu byť prejavmi poškodenia pečene. Pozri aj časť 2 Upozornenia a opatrenia.

[Zoznam vedľajších účinkov]

Neznáma frekvencia (častot' nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

Zápal pečene, zožltnutie kože a očných bielok, zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.5

Interakcie sa majú zmeniť a doplniť nasledovne:

Farmakokinetická indukcia metabolických enzýmov:

Metamizol môže indukovať metabolické enzýmy vrátane CYP2B6 a CYP3A4.

Súbežné užívanie metamizolu s bupropiónom, efavirenzom, metadónom, valproátom, cyklosporínom, takrolimom alebo sertralínom môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie týchto liekov s potenciálnym znížením klinickej účinnosti. Preto sa odporúča pri súbežnom užívaní s metamizolom opatrnosť; klinická odpoveď a/hladina lieku sa má vhodným spôsobom monitorovať.

Metamizol môže spôsobiť zníženie hladiny cyklosporínu v sére; preto sa pri súbežnom užívaní s metamizolom koncentrácia cyklosporínu musí monitorovať.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <vymyslený názov>

Iné lieky a <vymyslený názov>

- bupropión, liek používaný na liečbu depresie alebo ako pomoc pri odvykaní od fajčenia
- efavirenz, liek používaný na liečbu HIV/AIDS
- metadón, liek používa na liečbu závislosti od omamných liekov (nazývaných opioidy)
- valproát, liek používaný na liečbu epilepsie alebo bipolárnej poruchy
- tacrolimus, liek používaný na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu
- sertralín, liek používaný na liečbu depresie.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh november 2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	27. december 2020
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	25. február 2021