

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet metamisooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades avaldatud juhtudest, juhtuuringutest ja spontaanteatistest, sh mõningatest võimaliku põhjusliku seose ja korduva reaktsiooniga juhtudest saadud andmeid ravimindutseeritud maksakahjustuse kohta ning võttes arvesse võimalikku bioloogilist mehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et ravimindutseeritud maksakahjustuse ja metamisooli põhjuslik seos on vähemalt mõistlikult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Lähtudes *in vitro/ex vivo* farmakokineetiliste andmete, üksikjuhtude ohutusaruannete ja rahvusvahelise teaduskirjanduse läbivaatusest, järeldas komitee ka seda, et kaalutud kumulatiivsed tõendid on piisavad, et kinnitada metamisooli ning CYP2B6 ja CYP3A4 substraatide farmakokineetilise koostoime riski ensüümiinduktsiooni kaudu. Seetõttu tuleb metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabes sisalduvat märget bupropiooni ja tsüklosporiiniga koostoime kohta laiendada ka teistele CYP2B6 ja CYP3A4 substraatidele, mille kohta on olemas piisavalt dokumenteeritud juhtumid, millega seoses teatati oluliselt vähenenud terapeutilisest tasemest ja/või efektiivsuse puudumisest.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Metamisooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et metamisooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele metamisooli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Ravimindutseeritud maksakahjustus

Metamisooliga ravitud patsientidel on teatatud valdavalt hepatotsellulaarse hepatiidi juhtudest, mis algavad mõni päev kuni mõni kuu pärast ravi algust. Nähtudeks ja sümptomiteks on muu hulgas maksaensüümide aktiivsuse suurenemine seerumis koos nahakollasusega või ilma. Sageli kaasnevad ülitundlikkusreaktsioonid muu ravimi suhtes (nt nahalööve, vere düskraasia, palavik ja eosinofiilia) või autoimmuunhepatiidi nähud. Enamik patsiente paranes metamisooliravi katkestamisel; üksikjuhtudel teatati siiski maksasiirdamist vajava ägeda maksapuudulikkuse süvenemisest.

Metamisooli põhjustatud maksakahjustuse mehhanism ei ole selge, kuid andmed näitavad immuunallergilist mehhanismi.

Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid maksakahjustuse sümptomite ilmnemisel arsti poole. Sellistel patsientidel tuleb katkestada metamisooli kasutamine ja hinnata maksatalitlust.

Metamisooli ei tohi uuesti määrata patsientidele, kellel esines metamisooliravi ajal maksakahjustuse episood, mille puhul ei leitud muud maksakahjustuse põhjust.

Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „maksa ja sapiteede häired“ lisatakse esinemissagedusega „teadmata“ järgmised kõrvaltoimed:

ravimindutseeritud maksakahjustus, sh äge hepatiit, nahakollasus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne <ravimi nimetus> võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Maksaprobleemid

Metamisooli kasutavatel patsientidel on teatatud maksapõletikust, mille sümptomid ilmnevad mõni päev kuni mõni kuu pärast ravi algust.

Peatage <ravimi nimetus> kasutamine ja pöörduge arsti poole, kui teil on maksaprobleemide sümptomid, nt halb enesetunne (iiveldus või oksendamine), palavik, väsimus, isutus, tume uriin, heledavärviline roe, naha või silmavalgete kollasus, kihelus, lööve või ülakõhuvalu. Arst kontrollib teie maksa talitlust.

Ärge võtke <ravimi nimetus>, kui olete varem võtnud mis tahes metamisooli sisaldavat ravimit ja teil esines maksaprobleeme.

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Lõpetage <ravimi nimetus> kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest:

halb enesetunne (iiveldus või oksendamine), palavik, väsimus, isutus, tume uriin, heledavärviline roe, naha või silmavalgete kollasus, sügelus, lööve või kõhuvalu. Need sümptomid võivad olla maksakahjustuse nähud. Vt ka lõik 2: „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

[Kõrvaltoimete loend]

Esinemissagedus „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

maksapõletik, naha ja silmavalgete kollasus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres

Lõik 4.5

Koostoimeid tuleb muuta järgmiselt:

Metaboliseerivate ensüümide farmakokineetiline induktsioon:

Metamisool **võib indutseerida metaboliseerivaid ensüüme, sh CYP2B6 ja CYP3A4.**

Metamisooli manustamine koos bupropiooni, efavirensi, metadooni, valproadi, tsüklosporiini, takroliimuse või sertraliiniga võib põhjustada **nende ravimite** plasmakontsentratsiooni vähenemist **koos kliinilise efektiivsuse võimaliku vähenemisega**. Seetõttu on soovitatav olla metamisooli samaaegse manustamisega ettevaatlik; **vajadusel tuleb jälgida kliinilist vastust ja/või ravimi sisaldust.**

~~Kuna metamisool võib põhjustada tsüklosporiini sisalduse langust seerumis, tuleb metamisooli samaaegsel manustamisel jälgida tsüklosporiini sisaldust.~~

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne <ravimi nimetus> võtmist

Muud ravimid ja <ravimi nimetus>

- bupropioon, depressiooniravim **või suitsetamisest loobumise abivahend;**
- **efavirens, HIV/AIDS-i ravim;**
- **metadoon, mida kasutatakse ebaseaduslike ravimite (nn opioidide) sõltuvuse raviks;**
- **valproaat, epilepsia- või bipolaarse häire ravim;**
- **takroliimus, siiriku äratõukereaktsiooni ennetamise ravim;**
- **sertraliin, depressiooniravim.**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma 2020. aasta novembri koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	27. detsember 2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	25. veebruar 2021