

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) per metamizolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili relativi al danno epatico da farmaci, provenienti da casi pubblicati, serie di casi e segnalazioni spontanee, inclusi alcuni casi con causalità probabile e re-challenge positivo (risposta positiva alla risomministrazione del farmaco), e in considerazione di un meccanismo biologico plausibile, il PRAC considera ragionevolmente possibile una relazione causale tra metamizolo e il danno epatico da farmaci. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti metamizolo devono essere modificate di conseguenza.

Sulla base della revisione dei dati farmacocinetici *in vitro/ex vivo*, delle relazioni sulla sicurezza di casi individuali e della letteratura scientifica mondiale, il PRAC ha anche concluso che l'evidenza cumulativa ponderata è sufficiente a sostenere che esiste un rischio di interazione farmacocinetica del metamizolo con i substrati CYP2B6 e CYP3A4 tramite induzione enzimatica. Pertanto, l'interazione con bupropione e ciclosporina attualmente indicata nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti metamizolo deve essere estesa ad altri substrati del CYP2B6 e CYP3A4, con casi sufficientemente documentati di livelli terapeutici significativamente ridotti e/o mancanza di efficacia.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su metamizolo, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti metamizolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti metamizolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta un'avvertenza come di seguito riportato:

Danno epatico da farmaci

In pazienti trattati con metamizolo sono stati riportati casi di epatite acuta di tipo prevalentemente epatocellulare, con insorgenza da pochi giorni a pochi mesi dopo l'inizio del trattamento. I segni e i sintomi comprendono elevati livelli sierici di enzimi epatici con o senza ittero, frequentemente nel contesto di altre reazioni di ipersensibilità al farmaco (ad es. eruzione cutanea, discrasia ematica, febbre ed eosinofilia) o accompagnati da sintomi di epatite autoimmune. La maggior parte dei pazienti si è ristabilita con l'interruzione del trattamento con metamizolo; tuttavia, in casi isolati, è stata segnalata la progressione verso l'insufficienza epatica acuta che ha richiesto il trapianto di fegato.

Il meccanismo del danno epatico indotto da metamizolo non è stato chiarito con certezza, ma i dati indicano un meccanismo immuno-allergico.

Ai pazienti deve essere indicato di contattare il proprio medico in caso di comparsa di sintomi indicativi di un danno epatico. In questi pazienti si deve sospendere il metamizolo e si deve valutare la funzionalità epatica.

Il metamizolo non deve essere reintrodotta nei pazienti con un episodio di danno epatico che è insorto durante il trattamento con metamizolo e per cui non è stata determinata nessun'altra causa.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto le Patologie epatobiliari della classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) con frequenza "Non nota":

Danno epatico da farmaci che include epatite acuta, ittero, aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.4)

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere <nome di fantasia>

Avvertenze e precauzioni

Problemi al fegato

Nei pazienti che prendono metamizolo è stata segnalata infiammazione del fegato con sintomi che si sviluppano entro pochi giorni o pochi mesi dall'inizio del trattamento.

Smetta di usare <nome di fantasia> e contatti un medico se ha sintomi di problemi al fegato come sensazione di malessere (nausea o vomito), febbre, sensazione di stanchezza, perdita di appetito, urine di colore scuro, feci di colore chiaro, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, prurito, eruzione cutanea o dolore alla parte superiore dello stomaco. Il medico controllerà il funzionamento del fegato.

Non deve prendere <nome di fantasia> se ha già preso un medicinale contenente metamizolo e ha avuto problemi al fegato.

Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

Smetta di usare <nome di fantasia> e contatti immediatamente un medico se manifesta uno dei seguenti sintomi:

Sensazione di malessere (nausea o vomito), febbre, sensazione di stanchezza, perdita di appetito, urine di colore scuro, feci di colore chiaro, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, prurito, eruzione cutanea o dolore alla parte superiore dello stomaco. Questi sintomi possono essere segni di danno epatico. Vedere anche il paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni.

[Elenco degli effetti indesiderati]

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infiammazione del fegato, ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi, aumento degli enzimi epatici nel sangue

Paragrafo 4.5

Le interazioni devono essere modificate come segue:

Induzione farmacocinetica degli enzimi metabolizzanti:

Il metamizolo **può indurre gli enzimi metabolizzanti che includono CYP2B6 e CYP3A4.**

La somministrazione concomitante di metamizolo con bupropione, efavirenz, metadone, valproato, ciclosporina, tacrolimus o sertralina, può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche **di questi farmaci con una potenziale diminuzione dell'efficacia clinica.**

Pertanto, si consiglia cautela quando il metamizolo viene somministrato in concomitanza; **la risposta clinica e/o i livelli di farmaco devono essere monitorati in modo appropriato.**

~~Metamizolo può causare una riduzione dei livelli sierici di ciclosporina; pertanto la concentrazione di ciclosporina deve essere monitorata in caso in cui metamizolo sia somministrato in concomitanza.~~

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere <nome di fantasia>

Altri medicinali e <nome di fantasia>

- bupropione, un medicinale usato per trattare la depressione **o usato come aiuto per smettere di fumare**
- **efavirenz, un medicinale usato per trattare l'HIV/AIDS**
- **metadone, un medicinale usato per trattare la dipendenza da stupefacenti (i cosiddetti oppioidi)**
- **valproato, un medicinale usato per trattare l'epilessia o il disturbo bipolare**
- **tacrolimus, un medicinale usato per prevenire il rigetto d'organo nei pazienti trapiantati**
- **sertralina, un medicinale usato per trattare la depressione**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	27/12/2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	25/02/2021