

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal metamizole, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina minn każijiet ippubblikati, serje ta' każijiet u rapporti spontanji inkluż xi każijiet b'kawżalità probabbli u risoniment pożittiv, u fid-dawl ta' mekkaniżmu bijoloġiku plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn metamizole u ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom metamizole għandha tiġi emendata kif xieraq.

Abbażi ta' reviżjoni ta' *data* farmakokinetika *in vitro/ex vivo*, rapporti dwar is-sikurezza ta' każijiet individwali, u l-letteratura xjentifika madwar id-dinja, il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-evidenza kumulattiva ppeżata hija biżżejjed biex tappoġġa li hemm riskju ta' interazzjoni farmakokinetika ta' metamizole ma' substrati ta' CYP2B6 u CYP3A4 permezz tal-induzzjoni ta' enzimi. Għalhekk, l-interazzjoni ma' bupropion u cyclosporin attwalment indirizzata fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom metamizole għandha tiġi estiża għal substrati oħra ta' CYP2B6 u CYP3A4 b'każijiet dokumentati biżżejjed ta' livelli terapewtiċi mnaqqsa b'mod sinifikanti u/jew nuqqas ta' effikaċja.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal metamizole, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom metamizole mhux mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom metamizole huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant/d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni dwar il-Prodott** (test ġdid **sottolinjat u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa imgassat)

#### **SmPC Sezzjoni 4.4**

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

##### **Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina**

**Ġew irrappurtati każijiet ta' epatite akuta b'mod predominanti ta' mudell epatoċellulari f'pazienti kkurati b'metamizole b'bidu ta' ftit jiem sa ftit xhur wara li tinbeda l-kura. Is-sinjali u s-sintomi jinkludu żieda fl-enzimi epatiċi fis-seru bi jew mingħajr suffejra, ta' spiss fil-kuntest ta' reazzjonijiet oħra ta' sensitività eċċessiva għall-medicina (eż. raxx tal-ġilda, diskrażji tad-demem, deni u eosinofilja) jew akkumpanjati minn karatteristiċi ta' epatite awtoimmuni. Il-bičča l-kbira tal-pazienti rkupraw meta twagqfet il-kura b'metamizole; madankollu, f'każijiet iżolati, ġiet irrappurtata progressjoni għal insuffiċjenza akuta tal-fwied li kienet teħtieġ trapjant tal-fwied.**

**Il-mekkanizmu ta' ħsara fil-fwied ikkawżata minn metamizole mhuwiex spjegat b'mod ċar, iżda d-data tindika mekkanizmu immunoallergiku.**

**Il-pazienti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom f'każ li jseħħu sintomi li jissuġġerixxu ħsara fil-fwied. F'pazienti bħal dawn, metamizole għandu jitwagqaf u l-funzjoni tal-fwied għandha tiġi vvalutata.**

**Metamizole m'għandux jerġa' jiġi introdott f'pazienti b'episodju ta' ħsara epatika waqt kura b'metamizole li għaliha ma ġiet stabbilita l-ebda kawża oħra ta' ħsara fil-fwied.**

#### **SmPC Sezzjoni 4.8**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja/ġejjin għandha(hom) tiżdied/jiżdienu taħt l-SOC **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** bi frekwenza mhux magħrufa:

**Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina inkluż epatite akuta, suffejra, żieda fl-enzimi tal-fwied (ara Sezzjoni 4.4)**

##### **Fuljett ta' Tagħrif**

**Sezzjoni 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu <isem ivvintat>**

Twissijiet u prekawzjonijiet

##### **Problemi fil-fwied**

**Infjammazzjoni tal-fwied ġiet irrappurtata f'pazienti li kienu qed jieħdu metamizole, fejn is-sintomi żviluppaw fi ftit jiem wara l-bidu tal-kura.**

**Iegaf uża <isem ivvintat> u kkuntattja tabib jekk ikollok sintomi ta' problemi fil-fwied bħal tħossok ma tiflaħx (dardir jew rimettar), deni, tħossok għajjen, telf ta' aptit, awrina ta' kulur skur, movimenti fl-imsaren ta' kulur ċar, sfurija tal-ġilda jew tal-parti bajda tal-għajnejn, ħakk, raxx jew uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-istonku. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjonament tal-fwied tiegħek.**

**Ma għandekx tiehu <isem ivvintat> jekk qabel ħadt xi prodott mediċinali li fih metamizole u kellek problemi fil-fwied.**

#### Sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli

**Iegaf uża <isem ivvintat> u kkuntattja tabib immedjament jekk tesperjenza xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:**

**Thossok ma tiflaħx (dardir jew rimettar), deni, thossok għajjen, nuqqas ta' aptit, awrina ta' kulur skur, movimenti fl-imsaren ta' kulur ċar, sfurija tal-ġilda jew tal-parti bajda tal-għajnejn, ħakk, raxx jew uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-istonku. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fil-fwied. Ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet.**

[Lista ta' effetti sekondarji]

**Frewkenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli):**

**Infjammazzjoni tal-fwied, sfurija tal-ġilda u tal-parti bajda tal-għajnejn, zieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied fid-demm**

#### Sezzjoni 4.5

L-interazzjonijiet għandhom jiġu emendati kif ġej:

**Induzzjoni farmakokinetika ta' enzimi metabolizzanti:**

Metamizole **jista' jinduċi enzimi metabolizzanti inklużi CYP2B6 u CYP3A4.**

**L-għoti flimkien ta' metamizole ma' bupropion, efavirenz, methadone, valproate, cyclosporine, tacrolimus jew sertraline,** jista' jikkawża tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma **ta' dawn il-mediċini bi tnaqqis potenzjali fl-effikaċja klinika.** Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta metamizole jingħata fl-istess ħin; **ir-rispons kliniku u/jew il-livelli tal-mediċina għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.**

Metamizole jista' jikkawża tnaqqis fil-livelli ta' cyclosporin fis-seru; għalhekk, il-koncentrazzjonijiet ta' cyclosporin għandhom jiġu mmonitorjati meta metamizole jingħata fl-istess ħin.

**Fuljett ta' Tagħrif**

**Sezzjoni 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieġu <isem ivvintat>**

Mediċini oħra u <isem ivvintat>

- bupropion, mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni **jew użata bħala għajnunna għall-waqfien mit-tipjip**
- **efavirenz, mediċina użata biex tikkura l-HIV/AIDS**
- **methadone, mediċina użata biex tikkura dipendenza għal drogi illeċiti (hekk imsejha opjojdi)**
- **valproate, mediċina użata biex tikkura l-epilessija jew disturb bipolari**
- **tacrolimus, mediċina użata biex tipprevjeni r-rifjut ta' organu f'pazienti li sarilhom trapjant**
- **sertraline, mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni.**

### **Anness III**

**Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Novembru 2020
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	27/12/2020
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	25/02/2021