

## **Anness II**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

*[Jekk l-SmPC u l-fuljett ta' tagħrif attwali jinkludu informazzjoni korrispondenti fi kwalunkwe sezzjoni oħra, din għandha tithassar sabiex tiġi evitata informazzjoni ripetuta.]*

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Każijiet ta' agranuloċitożi u newtropenija serja komplew jiġu rrapportati fil-Finlandja bl-uniku prodott mediċinali li fih metamizole awtorizzat f'dan l-Istat Membru (Litaglin (metamizole/pitofenone)) minkejja miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju introdotti fl-2017, u msaħħa aktar fl-2021. Dan it-tħassib serju dwar is-sikurezza, fil-kuntest tan-nuqqas ta' effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħħ fil-Finlandja u d-diffikultà li jiġu identifikati aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju li x'aktarx ikunu effettivi, kif ukoll ir-rilevanza ta' din il-kwistjoni għall-prodotti mediċinali kollha li fihom metamizole, wasslu lill-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Finlandiża (Fimea) biex tqajjem tħassib dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole.

Barra minn hekk, abbażi tal-każijiet irrapportati wara l-2021, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) ta' Litalgin qies li r-riskju ta' agranuloċitożi assoċjat mal-prodott mediċinali tiegħu kien akbar mill-benefiċċju tagħha u ħa azzjonijiet biex l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tiegħu tiġi rtirata.

Fil-5 ta' Ġunju 2024, l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Finlandiża (Fimea) tat bidu għal procedura urgenti tal-Unjoni skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC) jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole u joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni fil-5 ta' Settembru 2024 li mbagħad giet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

## Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Metamizole huwa derivattiv tal-pyrazolone (kodiċi kimiku terapewtiku anatomiku [ATC]: N02BB02) bi proprjetajiet analgeziċi, antipiretiċi u spażmolitiċi. Prodotti mediċinali li fihom metamizole huma awtorizzati f'diversi Stati Membri fl-UE u indikati għal uġigħ akut u kroniku sever, kif ukoll għal deni li ma jkunx qed jirrispondi għal kuri oħrajn.

Fil-Finlandja, wara numru dejjem jiżdied ta' każijiet ta' agranuloċitożi u ta' newtropenija serja rrapportati għar-registru ta' reazzjoni avversa għal medicina Finlandiża (ADR) bejn l-2011 u l-2015 (20 rapport, li minnhom 2 fatali), Fimea rrestringiet l-użu ta' Litalgin għall-iqsar perjodu meħtieġ, u wasslu għal monitoraġġ tal-għadd tad-demm ta' kull ġimgħa f'każ ta' kura itwal minn ġimgħa. Barra minn hekk, intalbu miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju fuq livell nazzjonali biex jiġi evitat ir-riskju ta' agranuloċitożi f'pazjenti Finlandiżi (implimentati fl-2017: twaqqif ta' pakketti ta' 100 pillola, kard ta' twissija tal-pazjenti, ittra ta' komunikazzjoni professjonali diretta tal-kura tas-saħħa (DHPC), bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott). Minkejja l-implimentazzjoni ta' dawn il-miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju, ġew irrapportati każijiet ġodda ta' agranuloċitożi u newtropenija serja (12-il rapport, li minnhom 2 kienu jeħtieġu kura intensiva inkluż intubazzjoni u 8 pazjenti ddaħħlu l-isptar għall-kura). Għalhekk, il-miżuri nazzjonali ssaħħew aktar fl-2021 (żieda ta' twissijiet imħallta fuq il-pakketti ta' barra, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) u l-fuljett ta' tagħrif (PL), it-tixrid ta' ittra DHPC, u ż-żieda ta' informazzjoni dwar dan ir-riskju fuq il-kard ta' twissija tal-pazjent). Mill-implimentazzjoni fl-2021 tal-miżuri addizzjonali msaħħa b'mod ulterjuri msemmiha hawn fuq, ġew irrapportati 7 każijiet ta' agranuloċitożi u newtropenija serja fil-Finlandja, li minnhom 1 kien fatali, 1 wassal għal korrimient permanenti, 1 pazjent kien jeħtieġu kura intensiva, u 4 pazjenti ddaħħlu l-isptar għall-kura. Abbażi ta' dawn il-każijiet il-ġodda, il-MAH ta' Litalgin (metamizole/pitofenone) ikkunsidra li r-riskju ta' agranuloċitożi assoċjat ma' dan il-prodott mediċinali kien akbar mill-benefiċċju tiegħu, u ħa azzjoni biex l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tiegħu tiġi rtirata.

Fid-dawl tan-nuqqas ta' effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħħ fil-Finlandja għal Litalgin u d-diffikultà li jiġu identifikati aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju li x'aktarx ikunu effettivi, Fimea għalhekk skattat ir-rieżami attwali sabiex tinvestiga aktar it-tħassib imsemmi hawn fuq, u l-impatt tagħhom fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole.

Il-PRAC irreveda t-totalità tad-*data* disponibbli fir-rigward tar-riskju ta' agranuloċitożi għall-prodotti mediċinali li fihom metamizole. Dan kien jinkludi risponsi sottomessi mill-MAHs, *data* minn EudraVigilance, letteratura xjentifika, il-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti indipendenti (grupp ta' esperti ad-hoc (AHEG)), sottomissjonijiet minn partijiet ikkonċernati u intervent bil-miktub riċevut minn parti terza.

Il-PRAC ikkunsidra li d-*data* magħmula disponibbli fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' riferiment ma tiddubitax mill-effikaċja stabbilita ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole. Fir-rigward tar-riskju ta' agranuloċitożi assoċjat ma' prodotti mediċinali li fihom metamizole, ma hemm l-ebda bidla fin-natura magħrufa u d-daqs tar-riskju bl-eċċezzjoni taż-żmien għall-bidu (TTO). Abbażi tad-*data* disponibbli riveduta, ir-riskju għadu meqjus bħala rari, filwaqt li jiġi nnotat li l-inċidenzi rrapportati jvarjaw ħafna fost sorsi differenti kif ukoll ġeografikament. Ir-rarità ta' agranuloċitożi kkawżata minn metamizole (MIA) giet ikkonfermata fil-fehmiet kondiviżi mill-AHEG u mill-partijiet ikkonċernati kkonsultati. Huma indikaw li b'mod ġenerali hemm esperjenza estensiva bi prodotti mediċinali li fihom metamizole (f'konformità mal-esponiment tal-pazjent) iżda esperjenza limitata biss b'din ir-reazzjoni avversa. Madankollu, sar ċar matul ir-reviżjoni li l-agranuloċitożi tista' sseħħ fi kwalunkwe ħin matul il-kura u ftit wara, b'kuntrast mas-suppożizzjoni preċedenti li r-riskju huwa prinċipalment miżjud wara ġimgħa ta' esponiment jew fuq kura fit-tul riflessa fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' xi prodotti mediċinali li fihom metamizole.

B'mod ġenerali, id-*data* riveduta tindika li l-MIA sseħħ fi ħdan TTO qasir (medjan ta' 7-14-il jum), li jidher fl-ewwel ġimgħa tal-kura f'mill-inqas 30-50 % tal-każijiet riveduti. Gie osservat tnaqqis inkrementali fl-għadd ta' każijiet matul iż-żmien. Ġew osservati TTOs itwal f'individwi li kienu qed jirċievu metamizole f'ambjent ta' pazjenti ta' barra meta mqabbel ma' ambjent ta' pazjenti fl-isptar. Madankollu, l-istima preċiża tal-latenza tista' ma tkunx preċiża minħabba dijanjożi tardiva potenzjali ta' agranuloċitożi u incertezza fid-determinazzjoni tat-TTOs f'każijiet ta' amministrazzjoni intermittenti. Barra minn hekk, l-esponiment mill-ġdid tal-pazjenti għall-metamizole kien assoċjat ma' TTOs iqsar ta' agranuloċitożi. Madankollu, proporzjon konsiderevoli ta' każijiet b'latenzi qosra ħafna ġew irrapportati mingħajr l-użu ta' metamizole preċedenti ddokumentat. Ma hemm l-ebda *data* adegwata disponibbli biex tqabbel l-istimi tar-riskju ta' użu fuq terminu qasir meta mqabbel mal-użu fit-tul jew biex jiġi kkaratterizzat kif ir-riskju jinbidel maż-żmien. L-analiżi tal-perjodu taż-żmien tar-reazzjoni żvelat ukoll li latenzi itwal jistgħu jirriżultaw minn dijanjożi mdewma minħabba nuqqas ta' tfittxija ta' attenzjoni medika fil-ħin u huma assoċjati ma' eżiti aġġurati tal-pazjenti. Gie osservat ukoll li jista' jkun hemm reazzjoni avversa wara episodji mhux eventwali ta' użu ta' metamizole, li jappoġġjaw il-mekkaniżmu preżunt ta' agranuloċitożi medjata mis-sistema immunitarja li fiha l-esponimenti preċedenti setgħu jissensibilizzaw lill-pazjenti u jwasslu għal bidu rapidu tal-avveniment matul esponimenti ulterjuri. Barra minn hekk, l-MIA tista' tiġi identifikata xi żmien wara t-twaqqif tal-kura, li jista' jiġi spjegat mill-farmakokinetika ta' metaboliti potenzjalment responsabbli għar-reazzjoni, id-dewmien tar-rispons immunitarju dirett kontra granuloċiti, perjodu asintomatiku sakemm jidhru sintomi ta' infezzjoni, jew dewmien fit-tfittxija tal-kura medika. Bħala konklużjoni, abbażi tad-*data* rieżaminata, l-MIA hija kkunsidrata bħala reazzjoni idjosinkratika mhux dipendenti fuq id-doża, li tista' sseħħ fi kwalunkwe ħin matul il-kura u anke ftit wara t-twaqqif tal-kura. Il-PRAC innota li l-informazzjoni eżistenti pprovduta fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' xi prodotti mediċinali li fihom metamizole tindika li r-riskju jiżdied wara ġimgħa ta' kura jew fuq użu fit-tul, li mhijiex sostanzjata mill-evidenza rieżaminata. Il-PRAC ikkunsidra li din l-informazzjoni għandha titneħħa skont l-għarfien attwali.

F'termini ta' fatturi ta' riskju, hemm nuqqas ta' analiżi xjentifika multifattorjali li tindika fatturi ta' riskju indipendenti għall-agranuloċitożi relatati mal-użu tal-metamizole. Barra minn hekk, ir-rieżami la seta' jikkonferma u lanqas jirrifjuta s-suppożizzjonijiet ta' differenzi etniċi fis-suxxettibbiltà jew ir-rwol ta' infezzjonijiet sottostanti f'riżultati aktar severi.

Madankollu, il-PRAC seta' jidentifika pazjenti bi pronjożi ħażina tal-MIA. Kif deskritt hawn fuq, l-MIA hija preżunta bħala reazzjoni medjata mis-sistema immunitarja, ikkaratterizzata mill-qerda ta' newtrofili li jiċċirkolaw permezz ta' antikorpi dipendenti fuq il-medicina jew ikkawżati mill-medicina jew ċelloli T attivati. Ir-reazzjonijiet medjati mis-sistema immunitarja huma aktar severi u jiżviluppaw aktar malajr wara esponiment mill-ġdid, għalhekk agranuloċitożi preċedenti kkawżata minn metamizole u sustanzi simili bħal pyrazolones (eż. phenazone, propyphenazone, isopropylaminophenazone) jew pyrazolidines (eż. phenylbutazone, oxyphenbutazone) fl-istorja medika tqiegħed lil dawn il-pazjenti f'livell ta' riskju inaċċettabbli jekk sussegwentement jintużaw prodotti mediċinali li fihom metamizole. Bl-istess mod, jekk l-agranuloċitożi sseħħ f'pazjenti b'funzjoni tal-mudullun diġà indebolita jew mard tas-sistema ematopojetika, dawn il-pazjenti jinsabu f'riskju ogħla ta' agranuloċitożi aktar severa u konsegwentement eżitu agħar. B'mod ġenerali, pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-mudullun jew mard tas-sistema ematopojetika ġew esklużi minn studji minħabba riskju potenzjali ogħla ta' riżultati aktar severi ta' agranuloċitożi, u konsegwentement minn studji ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-PRAC, filwaqt li jinnotta li diġà hemm kontraindikazzjonijiet simili fis-seħħ għal xi prodotti mediċinali li fihom metamizole, ikkonkluda li l-kontraindikazzjonijiet għal pazjenti b'agranuloċitożi kkawżata minn metamizole jew sustanzi simili fl-istorja medika jew b'funzjoni indebolita tal-mudullun eżistenti jew mard tas-sistema ematopojetika għandhom jiżdiedu mal-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali kollha li fihom metamizole.

Id-dewmien fit-tfittxija ta' attenzjoni medika wara li jitfaċċaw is-sintomi jżid it-tul ta' żmien tan-newtopenija u l-probabbiltà ta' kumplikazzjonijiet severi tal-MIA. Għalhekk, huwa kritiku li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs) u l-pazjenti jkunu konxji tas-sintomi bikrija li jissuġġerixxu agranuloċitożi (eż. deni, tertir, uġiġħ fil-grizmejn u bidliet mukosali bl-uġiġħ, speċjalment fil-ħalq, fl-imnieher u fil-grizmejn jew fir-regjun ġenitali jew anali), l-importanza ta' twaqqif immedjat tal-kura jekk jitfaċċaw sintomi bħal dawn, u l-ħtieġa għal attenzjoni medika malajr kemm jista' jkun mingħajr dewmien. Jekk il-metamizole jittieħed għad-deni, li jista' jkun ukoll sintomu ta' agranuloċitożi emerġenti, deni persistenti jew rikorrenti jista' jiġi interpretat ħażin bħala sintomu tal-kundizzjoni kkurata, u l-agranuloċitożi tista' ma tiġix innutata. Bl-istess mod, xi sintomi li jissuġġerixxu agranuloċitożi jistgħu wkoll jiġu mgħottija f'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija antibijotika. Għandha tingħied l-attenzjoni tal-pazjenti biex ikunu viġilanti f'sitwazzjonijiet fejn is-sintomi jistgħu jiġu mgħottija jew interpretati ħażin bil-kundizzjoni kkurata.

L-importanza li jitwettaq għadd shiħ taċ-ċelloli tad-demem (inkluż għadd differenzjali tad-demem) f'pazjenti li jipprezentaw b'sintomi li jissuġġerixxu agranuloċitożi għandha tiġi enfasizzata għall-HCPs. Abbażi tar-rieżami tad-data, il-PRAC ikkonkluda li għalkemm it-testijiet tal-għadd tad-demem huma essenzjali biex jiġu kkonfermati każijiet suspettati ta' MIA, ma hemm l-ebda evidenza biex tappoġġa l-effettività tar-rakkomandazzjonijiet eżistenti għal monitoraġġ regolari tal-għadd tad-demem f'pazjenti li jieħdu metamizole, bl-għan ta' detezzjoni bikrija ta' agranuloċitożi biex jitnaqqas ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tal-MIA. Il-monitoraġġ ta' rutina attwalment fis-seħħ prinċipalment għall-pazjenti li jieħdu l-metamizole għal żmien itwal jista' ma jkunx kapaċi jidentifika l-każijiet b'mod adegwat. Dan huwa minħabba l-latenza qasira fi proporzjon konsiderevoli ta' każijiet, it-tnaqqis qawwi fl-għadd ta' newtrofili, u l-bidu f'daqqa tal-MIA osservat. In-nuqqas ta' appoġġ għal din il-miżura għandu jiġi kkunsidrat flimkien mar-rarità deskritta tal-agranuloċitożi u flimkien ma' esponiment sinifikanti tal-pazjent għal prodotti mediċinali li fihom metamizole. Barra minn hekk, in-nuqqas ta' evidenza għall-effettività tal-monitoraġġ tal-għadd tad-demem ta' rutina ġie kkonfermat ukoll minn xi gruppi ta' partijiet ikkonċernati li pprovdew input, u mill-AHEG, li enfasizzaw in-nuqqas ta' data xjentifika ċara biex

tappoġġa tali rakkomandazzjoni, u semmew il-piż fuq il-pazjenti u fuq is-sistemi tal-kura tas-saħħa li l-monitoraġġ ta' rutina jista' jimponi. Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex titneħħa kwalunkwe referenza għall-monitoraġġ regolari tal-għadd tad-demm tal-pazjenti taħt kura bi prodotti mediċinali li fihom il-metamizole, kif xieraq.

Il-PRAC innota li jeżistu differenzi nazzjonali fir-rigward ta' miżuri diġà fis-sehħ biex jimminimizzaw l-MIA. Huwa rikonoxxut li dawn id-differenzi jistgħu jkunu riflessjoni tad-differenzi bejn is-sistemi nazzjonali tal-kura tas-saħħa, li fil-prinċipju huma prerogattiva tal-Istati Membri. Filwaqt li ġew diskussi aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju matul ir-rieżami, il-PRAC ikkunsidra li r-rikonoxximent bikri tas-sintomi u l-interruzzjoni tal-kura meta jseħħu huma kritiċi biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tal-agranuloċitozi assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-metamizole. Din il-ħtieġa kienet appoġġata mill-partijiet ikkonċernati li pprezentaw il-fehmiet tagħhom kif ukoll mill-esperti tal-AHEG ikkonsultati matul il-proċedura. Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda l-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott biex jintbagħtu messaġġi aġġornati f'konformità mal-għarfien attwali sabiex jiġu ffaċilitati r-rikonoxximent u d-dijanjożi fil-pront tal-MIA. Biex tappoġġa s-sensibilizzazzjoni tal-HCPs, intlaħaq qbil ukoll dwar DHPC, flimkien mal-pjan ta' komunikazzjoni tagħha.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole fl-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi rakkomandati għall-informazzjoni dwar il-prodott.

## **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom metamizole.
- Il-PRAC irrevoka t-totalità tad-*data* disponibbli fir-rigward tar-riskju ta' agranuloċitozi għall-prodotti mediċinali li fihom metamizole. Dan kien jinkludi risponsi pprezentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs), *data* mill-EudraVigilance, letteratura xjentifika, il-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti indipendenti, sottomissjonijiet mill-partijiet ikkonċernati u intervent bil-miktub riċevut minn parti terza.
- Il-PRAC innota l-effikaċja stabbilita ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole fl-indikazzjonijiet approvati tagħhom.
- Il-PRAC ikkunsidra, abbażi tal-għarfien attwali tar-riskju stabbilit ta' agranuloċitozi wara r-rieżami, li r-rikonoxximent bikri tas-sintomi li jissuġġerixxu l-agranuloċitozi, l-interruzzjoni tal-kura tal-metamizole u l-ittestjar kliniku fil-pront huma kritiċi biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet ta' agranuloċitozi indotta mill-metamizole.
- Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li t-twissijiet eżistenti fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom metamizole kienu jeħtieġu aġġornament f'konformità mal-għarfien attwali biex jiġu ffaċilitati r-rikonoxximent u d-dijanjożi fil-pront ta' agranuloċitozi kkawżata minn metamizole.
- Abbażi tad-*data* rieżaminata, il-PRAC ikkonkluda li ma hemm l-ebda evidenza li tappoġġa l-effettività tar-rakkomandazzjonijiet eżistenti għall-monitoraġġ regolari tal-għadd tad-demm fil-pazjenti biex jitnaqqas ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tal-agranuloċitozi indotti mill-metamizole. Agranuloċitozi kkawżata minn metamizole mhijiex dipendenti fuq id-doża u tista' sseħħ fi kwalunkwe ħin waqt il-kura u f'tit wara li titwaqqaf il-kura. Għandu jsir monitoraġġ tal-għadd tad-demm fuq każijiet suspettati ta' agranuloċitozi. Il-PRAC għalhekk ikkonkluda li l-

informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex jitneħħew ir-referenzi għall-monitoraġġ regolari tal-għadd tad-demem tal-pazjenti.

- Il-PRAC innota wkoll tħassib dwar l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole f'pazjenti b'agranuloċitożi kkawżata minn metamizole (jew pyrazolones oħra jew pyrazolidines) fl-istorja medika tagħhom, jew f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-mudullun eżistenti jew mard tas-sistema ematopojetika, peress li dawn il-pazjenti huma f'riskju akbar li jiżviluppaw agranuloċitożi. Il-PRAC ikkonkluda li l-kontraindikazzjonijiet f'dawn il-gruppi ta' pazjenti għandhom ikunu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom metamizole.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi miftiehma għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Il-Kumitat, bħala konsegwenza, irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom il-metamizole.

### **Pożizzjoni tas-CMDh**

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

### ***Konklużjoni ġenerali***

Is-CMDh, bħala konsegwenza, iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom metamizole jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritta hawn fuq.

Għalhekk, is-CMDh jirrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom metamizole.