

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru metamizol, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind afecțiunile hepatice induse medicamentos, provenite din cazurile publicate, seriile de cazuri și raportările spontane care au inclus unele cazuri cu cauzalitate probabilă și o reapariție la reluarea tratamentului (*positive re-challenge*) și având în vedere un mecanism biologic plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între metamizol și afecțiunile hepatice induse medicamentos reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin metamizol trebuie modificate corespunzător.

Pe baza analizei datelor de farmacocinetică obținute *in vitro/ex vivo*, a raportărilor de caz individuale privind siguranța și a literaturii științifice mondiale, PRAC a concluzionat și faptul că dovezile cumulate evaluate sunt suficiente pentru a susține faptul că există un risc de interacțiune farmacocinetică prin inducție enzimatică între metamizol și substraturi ale CYP2B6 și CYP3A4. În consecință, interacțiunea cu bupropionă și ciclosporină, în prezent abordată în informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin metamizol, trebuie extinsă la alte substraturi ale CYP2B6 și CYP3A4 cu suficiente cazuri documentate de concentrații terapeutice scăzute semnificativ și/sau lipsă de eficacitate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru metamizol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin metamizol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin metamizol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)>

Rezumatul caracteristicilor produsului pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Afecțiuni hepatice induse medicamentos

La pacienții tratați cu metamizol, au fost raportate cazuri de hepatită acută de tip predominant hepatocelular, cu debut la câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului. Semnele și simptomele includ concentrații plasmatiche crescute ale enzimelor hepatice, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu erupții cutanate tranzitorii, discrazii sanguine, febră și eozinofilie) sau însoțite de caracteristicile hepatitei autoimune. Majoritatea pacienților s-au recuperat la întreruperea tratamentului cu metamizol; cu toate acestea, în cazuri izolate, a fost raportată evoluția către insuficiență hepatică acută, care a necesitat transplant hepatic.

Mecanismul afecțiunilor hepatice induse de metamizol nu este elucidat în mod clar, însă datele indică un mecanism imunoalergic.

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului în cazul apariției simptomelor sugestive de afecțiuni hepatice. La acești pacienți, administrarea de metamizol trebuie întreruptă, iar funcția hepatică trebuie evaluată.

Administrarea de metamizol nu trebuie reluată la pacienții cu un episod de afecțiune hepatică în timpul tratamentului cu metamizol, pentru care nu s-a determinat nicio altă cauză a afecțiunii hepatice.

Rezumatul caracteristicilor produsului pct. 4.8

Următoarea reacție adversă (următoarele reacții adverse) trebuie inclusă (incluse) la categoria tulburări hepatobiliare a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvență necunoscută:

Afecțiuni hepatice induse medicamentos, care includ hepatită acută, icter, valori serice crescute ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4)

Prospect

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Quarelin

Atenționări și precauții

Probleme cu ficatul

La pacienții care iau metamizol, a fost raportată inflamația ficatului, cu simptome care apar în câteva zile până la câteva luni de la începerea tratamentului.

Încetați administrarea <numele inventat> și adresați-vă unui medic dacă aveți simptome legate de probleme cu ficatul, precum greață sau vărsături (senzație de rău), febră, stare de oboseală, pierdere a poftei de mâncare, urină de culoare închisă, scaun de culoare deschisă, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, mâncărime, erupție trecătoare pe piele sau dureri în partea superioară a stomacului. Medicul dumneavoastră vă va verifica funcția ficatului.

Nu trebuie să luați <numele inventat> dacă în trecut ați luat orice medicament care conține metamizol și ați avut probleme cu ficatul.

Pct. 4. Reacții adverse posibile

Opriti administrarea <numele inventat> și adresati-vă imediat unui medic dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Greată sau vărsături (senzație de rău), febră, stare de oboseală, pierdere a poftei de mâncare, urină de culoare închisă, scaun de culoare deschisă, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, mâncărime, erupții trecătoare pe piele sau dureri în partea superioară a stomacului. Aceste simptome pot fi semne de afecțiuni hepatice. Vezi și pct. 2, Atenționări și precauții.

[Listă cu reacții adverse]

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Inflamație a ficatului, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge

Pct. 4.5

Interacțiunile trebuie modificate după cum urmează:

Inducerea farmacocinetică a enzimelor metabolizante:

Metamizolul **poate fi inductor pentru enzimele metabolizante, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4.**

Administrarea concomitentă de metamizol și bupropionă, efavirenz, metadonă, valproat, ciclosporină, tacrolimus sau sertralină poate determina o diminuare a concentrațiilor plasmatice **ale acestor medicamente, cu o potențială scădere a eficacității clinice.** Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul este administrat concomitent; **trebuie monitorizate răspunsul clinic și/sau concentrațiile plasmatice ale medicamentelor, după cum se consideră adecvat.**

Metamizolul poate să scadă concentrația plasmatică a ciclosporinei; prin urmare, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a acesteia, atunci când se administrează în asocieri cu metamizol.

Prospect

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați <numele inventat>

Alte medicamente și <numele inventat>

- **bupropionă, un medicament utilizat pentru tratarea depresiei sau pentru a ajuta în renunțarea la fumat**
- **efavirenz, un medicament utilizat pentru tratarea HIV/SIDA**
- **metadonă, un medicament utilizat pentru tratarea dependenței de droguri ilicite (așa numitele opioide)**
- **valproat, un medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei sau a tulburării bipolare**
- **tacrolimus, un medicament utilizat pentru prevenirea rejecției de organ la pacienții cu transplant**
- **sertralină, un medicament utilizat pentru tratarea depresiei.**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Noiembrie 2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	27 decembrie 2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	25 februarie 2021