

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande  
för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för metamizol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna om läkemedelsinducerad leverskada i publicerade fall, fallserier och spontana rapporter inklusive vissa fall med trolig kausalitet och återkommande reaktioner vid återinsättning, och med tanke på en trolig biologisk mekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan metamizol och läkemedelsinducerad leverskada är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC anser att produktinformationen till produkter som innehåller metamizol bör ändras i enlighet med detta.

Baserat på granskningen av farmakokinetiska data *in vitro/ex vivo*, enskilda fallrapporter och den vetenskapliga litteraturen i världen, fann PRAC även att de viktade kumulativa beläggen är tillräckliga för att stödja att det finns en risk för farmakokinetisk interaktion av metamizol med CYP2B6- och CYP3A4-substrat genom enzyminduktion. Därför bör interaktionen med bupropion och ciklosporin som för närvarande återges i produktinformationen till läkemedel som innehåller metamizol utökas till andra CYP2B6- och CYP3A4-substrat med tillfredsställande dokumenterade fall av signifikant sänkta terapeutiska nivåer och/eller bristande effekt.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för metamizol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller metamizol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller metamizol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavaren av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet  
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

#### Avsnitt 4.4 i produktresumén

Följande varning ska läggas till:

##### Läkemedelsinducerad leverskada

Fall av akut hepatit med huvudsakligen hepatocellulärt mönster har rapporterats hos patienter som behandlats med metamizol, med början några dagar till några månader efter behandlingsstarten. Tecken och symtom innefattar förhöjda leverenzymmer i serum med eller utan gulsot, ofta i samband med andra läkemedelsöverkänslighetsreaktioner (t.ex. hudutslag, blodyskrasier, feber och eosinofili) eller åtföljda av tecken på autoimmun hepatit. De flesta patienter återhämtade sig efter utsättning av metamizolbehandlingen, men i enstaka fall rapporterades progression till akut leversvikt som krävde levertransplantation.

Mekanismen vid metamizolinducerad leverskada är inte helt klarlagd, men uppgifterna tyder på en immunallergisk mekanism.

Patienterna ska instrueras att kontakta läkare vid symtom som tyder på leverskada. Hos dessa patienter ska metamizol sättas ut och leverfunktionen bedömas.

Metamizol ska inte återinsättas till patienter som får en leverskada under behandling med metamizol och hos vilka ingen annan orsak till leverskada har fastställts.

#### Avsnitt 4.8 i produktresumén

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet "Lever och gallvägar" med ingen känd frekvens:

Läkemedelsinducerad leverskada inklusive akut hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer (se avsnitt 4.4)

#### Bipacksedel

##### Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar <fantasinamn>

Varningar och försiktighet

##### Leverproblem

Inflammation i levern har rapporterats hos patienter som tar metamizol med symtom som har uppstått inom några dagar till några månader efter det att behandlingen påbörjats.

Sluta använda <fantasinamn> och kontakta läkare om du har symtom på leverproblem såsom illamående eller kräkningar, feber, trötthet, aptitlöshet, mörkfärgad urin, ljusfärgad avföring, gulfärgning av huden eller ögonvitorna, klåda, utslag eller övre magsmärter. Läkaren kommer att kontrollera leverns funktion.

Du ska inte ta <fantasinamn> om du tidigare har tagit något läkemedel som innehåller metamizol och då fick leverproblem.

##### Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Sluta använda <fantasinamn> och kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom:

**Illamående eller kräkningar, feber, trötthet, aptitlöshet, mörkfärgad urin, ljusfärgad avföring, gulfärgning av huden eller ögonvitorna, klåda, utslag eller övre magsmärta. Dessa symtom kan vara tecken på leverskada. Se även avsnitt 2, Varningar och försiktighet.**

[Förteckning över biverkningar]

**Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):**

**Inflammation i levern, gulfärgning av huden eller ögonvitorna, förhöjd halt av leverenzymmer i blodet.**

#### **Avsnitt 4.5**

Interaktionerna ska ändras enligt följande:

**Farmakokinetisk induktion av metaboliserande enzymer:**

Metamizol **kan öka produktionen av metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4.**

**Samtidig administrering av metamizol och bupropion, efavirenz, metadon, valproat, ciklosporin, takrolimus eller sertralin** kan leda till sänkta plasmakoncentrationer **av dessa läkemedel och en potentiell minskning av den kliniska effekten.** Därför bör försiktighet iakttas när metamizol administreras samtidigt. **Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.**

Metamizol kan leda till sänkta ciklosporinnivåer i serum. Ciklosporinkoncentrationerna måste därför övervakas när metamizol administreras samtidigt.

#### **Bipacksedel**

**Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar <fantasinamn>**

Andra läkemedel och <fantasinamn>

- bupropion, ett läkemedel som används för att behandla depression eller **som ett hjälpmedel för rökavvänjning**
- **efavirenz, ett läkemedel som används för att behandla hiv/aids**
- **metadon, ett läkemedel som används för att behandla beroende av olagliga droger (så kallade opioider)**
- **valproat, ett läkemedel som används för att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom**
- **takrolimus, ett läkemedel som används för att förhindra organavstötning hos transplanterade patienter**
- **sertralin, ett läkemedel som används för att behandla depression.**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	November 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	Den 27 december 2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	Den 25 februari 2021