

Příloha I
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) metamizolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům o léky indukovaném poškození jater z publikovaných případů, sérií případů a spontánních hlášení, včetně několika případů s pravděpodobnou příčinnou souvislostí a případů pozitivní rechallenge, a vzhledem k přesvědčivému biologickému mechanismu je výbor PRAC toho názoru, že souvislost mezi metamizolem a léky indukovaným poškozením jater je přinejmenším odůvodněně možná. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u léčivých přípravků obsahujících metamizol mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Na základě vyhodnocení *in vitro* / *ex vivo* farmakokinetických dat, individuálních hlášení týkajících se bezpečnosti a světové vědecké literatury dospěl výbor PRAC rovněž k závěru, že průkaznost kumulativních údajů je dostatečná pro podporu toho, že existuje riziko farmakokinetické interakce metamizolu se substráty CYP2B6 a CYP3A4 prostřednictvím enzymové indukce. Interakce s bupropionem a cyklosporinem, která je v současné době uvedena v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících metamizol, má proto být rozšířena o další substráty CYP2B6 a CYP3A4 s dostatečně zdokumentovanými případy významně snížených terapeutických hladin a/nebo nedostatečné účinnosti.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se metamizolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metamizol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem metamizolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II
**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované
na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (**nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~**)

Souhrn údajů o přípravku bod 4.4

Má být přidáno následující upozornění:

Léky indukované poškození jater

U pacientů léčených metamizolem byly hlášeny případy akutní hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Symptomy zahrnovaly zvýšené hodnoty jaterních enzymů v séru doprovázené žloutenkou nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka, krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie) nebo doprovázené projevy autoimunitní hepatitidy. Většina pacientů se po přerušení léčby metamizolem zotavila; v ojedinělých případech však byla hlášena progresse vedoucí až k akutnímu selhání jater vyžadujícímu transplantaci.

Mechanismus poškození jater vyvolaného metamizolem není zcela objasněn, nicméně dostupná data naznačují alergicko-imunitní mechanismus.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví symptomy naznačující poškození jater, kontaktovali svého lékaře. U těchto pacientů má být léčba metamizolem přerušena a mají být posouzeny jaterní funkce.

Metamizol nesmí být znovu nasazen pacientům s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater.

Souhrn údajů o přípravku bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do třídy orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“ s frekvencí „není známo“:

Léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky, zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> <užívat><používat>

Upozornění a opatření

Problémy s játry

U pacientů užívajících metamizol byl hlášen zánět jater, jehož příznaky se objevily během několika dnů až několika měsíců po zahájení léčby.

Přestaňte <užívat><používat>přípravek <název přípravku> a kontaktujte lékaře, pokud máte příznaky jaterních potíží, jako je pocit nevolnosti (pocit na zvracení nebo zvracení), horečka, únava, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, světle zbarvená stolice, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, svědění, vyrážka nebo bolest v nadbříšku. Lékař Vám zkontroluje funkci jater.

<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek <název přípravku>, jestliže jste již dříve užíval(a) jakýkoli léčivý přípravek obsahující metamizol a měl(a) jste problémy s játry.

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Přestaňte <užívat><používat> přípravek <název přípravku> a ihned se obraťte na lékaře, pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků:

Pocit nevolnosti (pocit na zvracení nebo zvracení), horečka, únava, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, světlé zbarvená stolice, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, svědění, vyrážka nebo bolest v nadbříšku. Tyto příznaky mohou být známkou poškození jater. Viz také bod 2 „Upozornění a opatření“.

[Seznam nežádoucích účinků]

Frekvence výskytu „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit)

Zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi.

Bod 4.5

Interakce mají být změněny následovně:

Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů:

Metamizol **může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4.**

Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazmatických koncentrací **těchto léků s možným snížením klinické účinnosti.** Při současném podávání metamizolu se proto doporučuje opatrnost; **v případě potřeby má být sledována klinická odpověď a/nebo hladiny léku.**

Metamizol může způsobit snížení sérových hladin cyklosporinu; hladina cyklosporinu musí proto být sledována, pokud je současně podáván metamizol.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> ><používat> užívat><používat>

Další léčivé přípravky a přípravek <název přípravku>

- bupropion, lék používaný k léčbě deprese **nebo na pomoc při odvykání kouření**
- **efavirenz, lék používaný k léčbě HIV/AIDS**
- **metadon, lék používaný k léčbě závislosti na nelegálních drogách (tzv. opioidy)**
- **valproát, lék používaný k léčbě epilepsie nebo bipolární poruchy**
- **takrolimus, lék používaný k prevenci odmítnutí orgánu u pacientů po transplantaci**
- **sertralin, lék používaný k léčbě deprese.**

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

| | |
|---|---|
| Schválení závěrů skupinou CMDh: | na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2020 |
| Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům: | 27. prosince 2020 |
| Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci): | 25. února 2021 |