

Приложение II

Научни заключения

[Ако настоящата КХП и листовката с упътвания в опаковката съдържат съответната информация в други раздели, тя трябва да бъде заличена, за да се избегне повтаряне на информацията.]

Научни заключения

Във Финландия продължава да се съобщава за случаи на агранулоцитоза и тежка форма на неутропения с единствения лекарствен продукт, съдържащ метамизол, който е разрешен в тази държава членка (Litalgin (метамизол/питофенон)), въпреки допълнителните мерки за свеждане до минимум на риска, въведени през 2017 г. и допълнително подсилени през 2021 г. Тези сериозни опасения във връзка с безопасността, в контекста на липсата на ефективност на въведените във Финландия мерки за свеждане на риска до минимум и трудността да се определят допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, които вероятно ще бъдат ефективни, както и значението на този въпрос за всички лекарствени продукти, съдържащи метамизол, накараха финландския национален компетентен орган (Fimea) да изрази загриженост относно съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи метамизол.

Освен това, въз основа на случаите, докладвани след 2021 г., притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) на Litalgin счита, че рискът от агранулоцитоза, свързан с лекарствения продукт, превишава ползите от него, и предприема действия за отнемане на разрешението му за употреба.

На 5 юни 2024 г. финландският национален компетентен орган (Fimea) задейства спешна процедура на Съюза по член 107и от Директива 2001/83/ЕО и поиска от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи метамизол, и да издаде препоръка относно това дали разрешенията за употреба на тези продукти трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

На 5 септември 2024 г. PRAC приема препоръка, която след това е разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Метамизолът е производно на пиразолонa (код по анатомо-терапевтично-химичната [АТХ] система: N02BB02) с аналгетични, антипиретични и спазмолитични свойства. Лекарствените продукти, съдържащи метамизол, са разрешени в няколко държави членки в ЕС и са показани за силна остра и хронична болка, както и за висока температура, която не се повлиява от други лечения.

Във Финландия, след нарастващ брой случаи на агранулоцитоза и тежка форма на неутропения, докладвани във финландския регистър на нежеланите лекарствени реакции (ADR) в периода 2011—2015 г. (20 доклада, от които 2 за случаи с фатален изход), Fimea ограничи употребата на Litalgin до най-краткия необходим период и насърчи седмично проследяване на кръвната картина в случай на лечение по-дълго от една седмица. Освен това бяха поискани допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум на национално равнище, за да се предотврати рискът от агранулоцитоза при финландски пациенти (въведени през 2017 г.: преустановяване на предлагането на пакетите с 100 таблетки, сигнална карта на пациента, писмо за пряка комуникация с медицински специалисти (DHPC), промени в информацията за продукта). Въпреки прилагането на тези допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум са докладвани нови случаи на агранулоцитоза и тежка форма на неутропения (12 доклада, от които 2 се нуждаят от интензивно лечение, включително интубация, а 8 пациенти са хоспитализирани за лечение). Поради това националните мерки са допълнително засилени през 2021 г. (добавяне на маркирани предупреждения върху външните опаковки, кратка характеристика на продукта (КХП) и листовка с упътвания в опаковката (PL), разпространение

на писмо DHPC и добавяне на информация за този риск в сигналната карта на пациента). След прилагането през 2021 г. на допълнителните засилени мерки, посочени по-горе, във Финландия са докладвани 7 случая на агранулоцитоза и тежка форма на неутропения, 1 от които е с фатален изход, 1 е довел до трайно нараняване, 1 пациент се е нуждал от интензивно лечение, а 4 пациенти са хоспитализирани за лечение. Въз основа на тези нови случаи ПРУ на Litalgin (метамизол/питофенон) счита, че рискът от агранулоцитоза, свързан с този лекарствен продукт, надвишава ползата от него, и предприема действия за отнемане на разрешението за употреба.

С оглед на липсата на ефективност на въведените във Финландия мерки за свеждане на риска до минимум за Litalgin и трудностите при определяне на допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, които е вероятно да бъдат ефективни, Fimea задейства настоящото преразглеждане, за да проучи допълнително горепосочените опасения и тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи метамизол.

PRAC преразглежда всички налични данни във връзка с риска от агранулоцитоза за лекарствени продукти, съдържащи метамизол. Това включва отговори, представени от ПРУ, данни от EudraVigilance, научна литература, мнения, изразени от група от независими експерти (ad hoc експертна група (AHEG)), становища от заинтересовани страни и писмена намеса, получена от трета страна.

PRAC счита, че данните, предоставени в контекста на тази процедура по сезиране, не поставят под въпрос установената ефикасност на лекарствените продукти, съдържащи метамизол. По отношение на риска от агранулоцитоза, свързана с лекарствените продукти, съдържащи метамизол, няма промяна в познатото естество и степен на риска, с изключение на времето до началото (ВДН). Въз основа на разгледаните налични данни рискът все още се счита за рядък, докато се отбелязва, че докладваните случаи варират значително между различните източници, както и в географско отношение. Редкостта на агранулоцитозата, предизвикана от метамизол (MIA), беше потвърдена в мненията, споделени от AHEG, и от заинтересованите страни, с които бяха проведени консултации. Те посочиха, че като цяло е налице богат опит с лекарствени продукти, съдържащи метамизол (в съответствие с експозицията на пациента), но с тази нежелана реакция опитът е ограничен. Въпреки това по време на преразглеждането стана ясно, че агранулоцитоза може да възникне по всяко време по време на лечението и скоро след това, за разлика от предишното предположение, че рискът се увеличава главно след една седмица на експозиция или при дългосрочно лечение, както е отразено в продуктовата информация на някои лекарствени продукти, съдържащи метамизол.

Като цяло разгледаните данни показват, че MIA настъпва в рамките на кратък ВДН (медиана от 7—14 дни), като се появява през първата седмица на лечението при най-малко 30—50 % от прегледаните случаи. С течение на времето е наблюдавано постепенно намаляване на броя на случаите. По-дълги ВДН са наблюдавани при пациенти, приемащи метамизол в амбулаторни условия, в сравнение с стационарни условия. Въпреки това точната оценка за латентност може да бъде некоректна поради възможно късно диагностициране на агранулоцитоза и несигурност при определяне на ВДН в случаи на интермитентно приложение. Освен това повторната експозиция на пациентите на метамизол се свързва с по-кратки ВДН на агранулоцитоза. Въпреки това значителна част от случаите с много кратка латентност са докладвани без документирана предходна употреба на метамизол. Не са налични подходящи данни, за да се сравнят оценките на риска при краткосрочна и дългосрочна употреба или за да се определи как рискът се променя с течение на времето. Анализът на протичането във времето на реакцията също така показва, че по-дългата латентност може да е резултат от забавена диагноза поради невъзможност да се потърси медицинска помощ навреме и е свързана с по-лоши резултати за пациента. Наблюдава се също така, че нежеланата лекарствена реакция може да възникне

след нежелани епизоди на употреба на метамизол, което подкрепя предполагаемия механизъм на имунно медирана агранулоцитоза, при която предишните експозиции биха могли да сенсibiliзират пациентите и да доведат до бързо настъпване на събитието по време на по-нататъшни експозиции. Освен това MIA може да бъде открита известно време след прекратяване на лечението, което може да се обясни с фармакокинетиката на метаболитите, потенциално отговорни за реакцията, забавянето на имунния отговор, насочен срещу гранулоцитите, асимптоматичния период до появата на симптомите на инфекцията или забавянето в търсенето на медицинска помощ. В заключение, въз основа на разгледаните данни MIA се счита за недозозависима идиосинкратична реакция, която може да възникне по всяко време по време на лечението и дори скоро след прекратяването му. PRAC отбелязва, че съществуващата информация, предоставена в информацията за продукта за някои лекарствени продукти, съдържащи метамизол, показва, че рискът се увеличава след една седмица на лечение или при дългосрочна употреба, което не е подкрепено от прегледаните доказателства. PRAC счита, че тази информация трябва да бъде премахната в съответствие с настоящите познания.

Що се отнася до рисковите фактори, липсва научен многофакторен анализ, който да сочи независими рискови фактори за агранулоцитоза, свързани с употребата на метамизол. Освен това прегледът не може нито да потвърди, нито да опровергае предположенията за етническите разлики в чувствителността или ролята на съпътстващите инфекции при случаите с по-тежки резултати.

PRAC обаче идентифицира пациенти с лоша прогноза за MIA. Както е описано по-горе, MIA се приема за имуномедирана реакция, характеризираща се с разрушаване на циркулиращите неутрофили чрез лекарствено зависими или лекарствено индуцирани антитела или активирани Т-клетки. Имуно-медираните реакции са по-тежки и се развиват по-бързо при повторна експозиция, поради което предишната агранулоцитоза, причинена от метамизол, и подобни вещества, като пиразолони (напр. феназон, пропиофеназон, изопропиламинофеназон) или пиразолидини (напр. фенилбутазон, оксифенбутазон) в медицинската анамнеза води до неприемливо ниво на риск за тези пациенти, ако впоследствие се използват лекарствени продукти, съдържащи метамизол. По същия начин, ако агранулоцитозата възникне при пациенти с нарушена функция на костния мозък или заболявания на хемопоетичната система, тези пациенти са изложени на по-висок риск от по-тежка агранулоцитоза и следователно — по-лош резултат. Като цяло пациенти с увредена функция на костния мозък или заболявания на хемопоетичната система са изключени от проучванията поради потенциално по-висок риск от по-тежки резултати от агранулоцитозата и съответно — от постмаркетингови проучвания. Макар да отбелязва, че подобни противопоказания вече са въведени за някои лекарствени продукти, съдържащи метамизол, PRAC стига до заключението, че противопоказанията за пациенти с агранулоцитоза, причинена от метамизол или подобни вещества в медицинската история или със съществуваща нарушена функция на костния мозък или заболявания на хемопоетичната система, следва да бъдат добавени към продуктова информация за всички лекарствени продукти, съдържащи метамизол.

Забавянето при търсенето на медицинска помощ след появата на симптомите увеличава продължителността на неутропенията и вероятността от тежки усложнения на MIA. Поради това от решаващо значение е медицинските специалисти и пациентите да са запознати с ранните симптоми, показателни за агранулоцитоза (напр. повишена температура, втрисане, възпалено гърло и болезнени мукозни промени, особено в устата, носа и гърлото или в гениталната или аналната област), важноста на незабавното прекратяване на лечението, ако такива симптоми възникнат, и необходимостта от медицинска помощ възможно най-скоро без забавяне. Ако метамизол се приема по причина на повишена температура, което може да бъде

също симптом на нововъзникваща агранулоцитоза, персистиращата или рецидивираща повишена температура може да бъде погрешно интерпретирана като симптом на лекуваното заболяване, а агранулоцитоза може да остане незабелязана. По сходен начин някои симптоми, предполагащи агранулоцитоза, може също така да са маскирани при пациенти, получаващи антибиотична терапия. Трябва да се обърне внимание на пациентите, за да бъдат бдителни в ситуации, когато симптомите може да са маскирани или погрешно интерпретирани с лекуваното заболяване.

Значението на извършването на пълна кръвна картина (включително диференциална кръвна картина) при пациенти, които имат симптоми, предполагащи агранулоцитоза, трябва да бъде подчертано за медицинските специалисти. Въз основа на прегледа на данните PRAC стигна до заключението, че въпреки че изследванията за кръвна картина са от съществено значение за потвърждаване на предполагаеми случаи на MIA, няма доказателства в подкрепа на ефективността на съществуващите препоръки за редовно наблюдение на кръвната картина при пациенти, приемащи метамизол, с цел ранно откриване на агранулоцитоза с цел намаляване на риска от усложнения на MIA. При текущото редовно наблюдение, което се прилага понастоящем главно за пациенти, приемащи метамизол за по-дълъг период, може да не е възможно да се откриват по подходящ начин случаи. Това се дължи на кратката латентност в значителна част от случаите, рязкото намаляване на броя на неутрофилите и наблюдаваното внезапно начало на MIA. Липсата на подкрепа за тази мярка следва да се разглежда заедно с описаната рядкост на агранулоцитозата и във връзка със значителната експозиция на пациентите на лекарствени продукти, съдържащи метамизол. Освен това липсата на доказателства за ефективността на рутинното наблюдение на кръвната картина също е потвърдена от някои групи от заинтересовани страни, които предоставиха данни, и от ANEG, който подчерта липсата на ясни научни данни в подкрепа на тази препоръка и посочи тежестта, която рутинното наблюдение може да наложи на пациентите и системите на здравеопазване. Поради това PRAC заключава, че продуктовата информация трябва да бъде актуализирана, за да се премахне всяка препратка към редовно наблюдение на кръвната картина при пациенти на лечение с лекарствени продукти, съдържащи метамизол, по целесъобразност.

PRAC отбелязва, че съществуват национални различия по отношение на вече въведените мерки за свеждане до минимум на MIA. Отбелязва се, че тези различия могат да бъдат отражение на различията между националните системи на здравеопазване, които по принцип са прерогатив на държавите членки. Въпреки че по време на прегледа са обсъдени допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, PRAC счита, че ранното разпознаване на симптомите и прекъсването на лечението при появата им е от решаващо значение за свеждане до минимум на риска от усложнения от агранулоцитозата, свързани с употребата на лекарствени продукти, съдържащи метамизол. Тази необходимост е подкрепена от заинтересованите страни, които са представили мненията си, както и от експертите на ANEG, с които е проведена консултация по време на процедурата. Поради това PRAC препоръчва изменения в информацията за продукта, за да се предадат актуализирани съобщения в съответствие със съвременните познания, за да се улесни бързото разпознаване и диагностициране на MIA. За да се подпомогне осведомеността на медицинските специалисти, е постигнато съгласие и за DHPC, заедно с план за комуникация.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи метамизол, при разрешените му показания остава благоприятно, при условие че бъдат направени препоръчаните изменения в продуктовата информация.

Основания за препоръката на PRAC

Като има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи метамизол.
- PRAC преразглежда всички налични данни във връзка с риска от агранулоцитоза за лекарствени продукти, съдържащи метамизол. Това включва отговори, представени от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ), данни от EudraVigilance, научна литература, мнения, изразени от група независими експерти, становища от заинтересовани страни и писмена намеса, получена от трета страна.
- PRAC отбелязва установената ефикасност на лекарствените продукти, съдържащи метамизол, при техните одобрени показания.
- Въз основа на настоящите знания за установения риск от агранулоцитоза след преразглеждането PRAC счита, че ранното разпознаване на симптомите, предполагащи агранулоцитоза, прекъсване на лечението с метамизол и своевременно клинично тестване са от решаващо значение за свеждане до минимум на риска от усложнения на агранулоцитоза, предизвикана от метамизол.
- Поради това PRAC заключи, че съществуващите предупреждения в продуктовата информация за лекарствени продукти, съдържащи метамизол, трябва да бъдат актуализирани в съответствие с настоящите познания, за да се улесни бързото разпознаване и диагностициране на агранулоцитоза, индуцирана от метамизол.
- Въз основа на прегледаните данни PRAC стигна до заключението, че няма доказателства в подкрепа на ефективността на съществуващите препоръки за редовно наблюдение на кръвната картина при пациентите с цел намаляване на риска от усложнения от агранулоцитозата, индуцирана от метамизол. Индуцираната от метамизол агранулоцитоза не зависи от дозата и може да се прояви по всяко време на лечението и скоро след прекратяването му. Трябва да се извършва наблюдение на кръвната картина при предполагаеми случаи на агранулоцитоза. Поради това PRAC заключава, че информацията за продукта трябва да се актуализира, за да се премахнат препратките към редовно проследяване на кръвната картина на пациентите.
- PRAC също така отбелязва опасения относно употребата на лекарствени продукти, съдържащи метамизол, при пациенти с агранулоцитоза, причинена от метамизол (или други пиразолони или пиразолидини) в медицинската им анамнеза, или при пациенти със съществуваща нарушена функция на костния мозък или заболявания на хемопоетичната система, тъй като тези пациенти са изложени на повишен риск от развитие на агранулоцитоза. PRAC заключава, че противопоказанията при тези групи пациенти трябва да бъдат отразени в продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи метамизол.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи метамизол, остава благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

В резултат на това Комитетът препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи метамизол.

Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи метамизол, остава благоприятно при спазване на измененията в продуктова информация, описани по-горе.

Поради това CMDh препоръчва промяна в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи метамизол.