

Příloha II

Vědecké závěry

[Pokud stávající souhrn údajů o přípravku a příbalová informace obsahují odpovídající informace v jakýchkoli dalších bodech, měly by být tyto informace odstraněny, aby se předešlo jejich opakování.]

Vědecké závěry

Ve Finsku byly i nadále hlášeny případy agranulocytózy a závažné neutropenie v souvislosti s jediným léčivým přípravkem obsahujícím metamizol registrovaným v tomto členském státě (Litalgin (metamizol/pitofenon)), a to navzdory dalším opatřením k minimalizaci rizik, jež byla zavedena v roce 2017 a dále posílena v roce 2021. Tato závažná obava týkající se bezpečnosti v kontextu nedostatečné účinnosti opatření k minimalizaci rizik zavedených ve Finsku a potíží při určení dalších opatření k minimalizaci rizik, která by mohla být účinná, jakož i význam této záležitosti pro všechny léčivé přípravky obsahující metamizol vedla příslušný finský vnitrostátní orgán (Fimea) k vyjádření znepokojení ohledně poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metamizol.

Na základě případů hlášených po roce 2021 navíc držitel rozhodnutí o registraci pro přípravek Litalgin dospěl k závěru, že riziko agranulocytózy spojené s tímto léčivým přípravkem převažuje nad jeho přínosy, a přijal opatření ke stažení jeho registrace.

Dne 5. června 2024 zahájil příslušný finský vnitrostátní orgán (Fimea) postup Unie pro naléhavé záležitosti podle článku 107i směrnice 2001/83/ES a požádal Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metamizol a o vydání doporučení, zda by měla být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC přijal dne 5. září 2024 doporučení, jež bylo poté v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno skupinou CMDh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Metamizol je derivát pyrazolonu (kód anatomicko-terapeuticko-chemického klasifikačního systému [ATC]: N02BB02) s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými vlastnostmi. Léčivé přípravky obsahující metamizol jsou registrovány v několika členských státech EU a jsou indikovány k léčbě silné akutní a chronické bolesti, jakož i horečky, která nereaguje na jiné typy léčby.

Ve Finsku v návaznosti na rostoucí počet případů agranulocytózy a závažné neutropenie hlášených do finského registru nežádoucích účinků léčiv v letech 2011–2015 (20 hlášených případů, z toho dva smrtelné) omezil orgán Fimea používání přípravku Litalgin na nejkratší nezbytnou dobu a v případě léčby delší než týden požadoval týdenní sledování krevního obrazu. Kromě toho byla na vnitrostátní úrovni požadována další opatření k minimalizaci rizik, aby se u finských pacientů předešlo riziku rozvoje agranulocytózy (zavedeno v roce 2017: ukončení prodeje balení obsahujícího 100 tablet, karta pacienta, informační dopis pro zdravotnické pracovníky, změny v informacích o přípravku). Navzdory zavedení těchto dalších opatření k minimalizaci rizik byly hlášeny nové případy agranulocytózy a závažné neutropenie (12 hlášených případů, přičemž ve dvou případech z nich byla nutná intenzivní péče včetně intubace a osm pacientů bylo hospitalizováno za účelem léčby). Vnitrostátní opatření byla proto v roce 2021 dále posílena (doplnění zvýrazněných upozornění na vnější obaly, do souhrnu údajů o přípravku a do příbalové informace, rozeslání informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky a doplnění informací o tomto riziku na kartu pacienta). Od zavedení výše uvedených dalších posílených opatření v roce 2021 bylo ve Finsku hlášeno sedm případů agranulocytózy a závažné neutropenie, z nichž jeden byl smrtelný, jeden vedl k trvalému poškození zdraví, jeden pacient vyžadoval intenzivní péči a čtyři pacienti byli hospitalizováni za účelem léčby. Na základě těchto nově hlášených případů dospěl držitel rozhodnutí o registraci pro přípravek Litalgin (metamizol/pitofenon) k závěru, že riziko agranulocytózy spojené s tímto léčivým přípravkem převažuje nad jeho přínosy, a přijal opatření ke stažení jeho registrace.

Vzhledem k nedostatečné účinnosti opatření k minimalizaci rizik zavedených pro přípravek Litalgin ve Finsku a vzhledem k potížím při určení dalších opatření k minimalizaci rizik, která by mohla být účinná,

zahájil orgán Fimea tento přezkum s cílem dále prozkoumat výše uvedené obavy a jejich dopad na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metamizol.

Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje související s rizikem agranulocytózy u léčivých přípravků obsahujících metamizol. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci, údaje z databáze EudraVigilance, z vědecké literatury, stanoviska skupiny nezávislých odborníků (*ad hoc* svolané expertní skupiny (AHEG)), příspěvky od zúčastněných stran a písemné příspěvky obdržené od třetí strany.

Výbor PRAC usoudil, že údaje zpřístupněné v souvislosti s tímto postupem přezkoumání nezpochybňují prokázanou účinnost léčivých přípravků obsahujících metamizol. Pokud jde o riziko agranulocytózy v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími metamizol, nedošlo ke změně známé povahy a rozsahu rizika s výjimkou doby do nástupu nežádoucího účinku. Na základě přezkoumaných dostupných údajů je riziko z hlediska frekvence výskytu nadále považováno za vzácné, i když je třeba poznamenat, že hlášené případy se mezi různými zdroji i zeměpisně značně liší. Vzácnost agranulocytózy vyvolané metamizolem byla potvrzena ve stanoviscích, které sdílela skupina AHEG a zúčastněné strany, jež byly konzultovány. V těchto stanoviscích se uvádí, že sice celkově existují rozsáhlé zkušenosti s léčivými přípravky obsahujícími metamizol (v souladu s expozicí pacienta), avšak pouze omezené zkušenosti s tímto nežádoucím účinkem. Během přezkumu se nicméně ukázalo, že agranulocytóza se může vyskytnout kdykoli během léčby a krátce po ní, na rozdíl od předchozího předpokladu, že riziko se zvyšuje především po jednom týdnu expozice nebo při dlouhodobé léčbě. To se odráží i v informacích o přípravku některých léčivých přípravků obsahujících metamizol.

Celkově z přezkoumaných údajů vyplývá, že k agranulocytóze vyvolané metamizolem dochází během krátké doby do nástupu nežádoucího účinku (medián 7–14 dnů), přičemž v prvním týdnu léčby se objevuje v nejméně 30–50 % přezkoumávaných případů. V průběhu času byl pozorován postupný pokles počtu případů. U osob léčených metamizolem v ambulantním prostředí byla pozorována delší doba do nástupu nežádoucího účinku než u hospitalizovaných pacientů. Přesný odhad délky této doby však může být nepřesný kvůli možné pozdní diagnóze agranulocytózy a nejistotě při určování délky doby do nástupu nežádoucího účinku v případech občasného podávání. Navíc byla opakovaná expozice pacientů metamizolu spojena s kratší dobou do nástupu agranulocytózy. Nicméně značný podíl případů s velmi krátkou dobou do nástupu nežádoucích účinků byl hlášen bez prokázaného předchozího použití metamizolu. Nejsou k dispozici žádné dostatečné údaje pro porovnání odhadů rizik krátkodobého a dlouhodobého používání metamizolu ani pro charakterizaci toho, jak se riziko mění v průběhu času. Analýza časového průběhu reakce rovněž odhalila, že delší doby do nástupu nežádoucích účinků mohou být důsledkem opožděné diagnózy z důvodu neschopnosti včas vyhledat lékařskou pomoc a jsou spojeny s horšími důsledky pro pacienty. Bylo také pozorováno, že nežádoucí účinek může nastat po použití metamizolu bez nežádoucích příhod, což podporuje předpokládaný mechanismus imunitně zprostředkované agranulocytózy, u níž by předchozí expozice metamizolu mohla senzibilizovat pacienty a vést k rychlému nástupu nežádoucích příhod během dalších expozic. Kromě toho může být agranulocytóza vyvolaná metamizolem zjištěna s odstupem po ukončení léčby, což lze vysvětlit farmakokinetikou metabolitů potenciálně odpovědných za reakci, zpožděním imunitní reakce zacílené proti granulocytům, asymptomatickým obdobím až do výskytu příznaků infekce nebo prodlevou při vyhledání lékařské péče. Závěrem lze poznamenat, že na základě přezkoumaných údajů se agranulocytóza vyvolaná metamizolem považuje za idiosynkratickou reakci, která není závislá na podávané dávce a může se objevit kdykoli během léčby, a dokonce i krátce po jejím ukončení. Výbor PRAC konstatoval, že stávající informace uvedené v informacích o přípravku pro některé léčivé přípravky obsahující metamizol naznačují, že po jednom týdnu léčby nebo při dlouhodobém užívání se riziko zvyšuje, což není podloženo důkazy, jež jsou předmětem přezkumu. Výbor PRAC usoudil, že tyto informace by měly být v souladu se současnými poznatky odstraněny.

Pokud jde o rizikové faktory, chybí dostatečná vědecká multifaktoriální analýza, která by poukazovala na nezávislé rizikové faktory agranulocytózy v souvislosti s užíváním metamizolu. Přezkum navíc nemohl potvrdit ani vyvrátit předpoklady etnických rozdílů v citlivosti nebo roli základních infekcí u závažnějších důsledků pro pacienty.

Výbor PRAC by však mohl identifikovat pacienty se špatnou prognózou agranulocytózy vyvolané metamizolem. Jak je popsáno výše, předpokládá se, že agranulocytóza vyvolaná metamizolem je imunitně zprostředkovaná reakce, která se vyznačuje ničením neutrofilů v krevním oběhu prostřednictvím protilátek obsažených v léčivém přípravku nebo vyprodukovaných po jeho podání nebo prostřednictvím aktivovaných T-buněk. Imunitně zprostředkované reakce jsou závažnější a po opětovné expozici se objevují dříve, a proto předchází výskyt agranulocytózy vyvolané metamizolem a podobnými látkami, jako jsou pyrazolony (např. fenazon, propyfenazon, isopropylaminofenazon) nebo pyrazolidiny (např. fenylbutazon, oxyfenbutazon), v anamnéze vystavuje tyto pacienty nepřijatelnému riziku, pokud následně užívají léčivé přípravky obsahující metamizol. Stejně tak pokud se u pacientů s již narušenou funkcí kostní dřeně nebo onemocněními hematopoetického systému objeví agranulocytóza, jsou vystaveni vyššímu riziku závažnějšího průběhu agranulocytózy a následně horšího dopadu na jejich zdraví. Obecně byli pacienti s poruchou funkce kostní dřeně nebo s onemocněními hematopoetického systému ze studií z důvodu možného vyššího rizika závažnějších důsledků agranulocytózy vyloučeni, a tudíž nebyli zařazeni ani do poregistračních studií. Výbor PRAC konstatoval, že podobné kontraindikace sice již u některých léčivých přípravků obsahujících metamizol existují, avšak dospěl k závěru, že do informací o přípravku všech léčivých přípravků obsahujících metamizol by měly být doplněny kontraindikace u pacientů s agranulocytózou vyvolanou metamizolem nebo podobnými látkami v anamnéze, s existující poruchou funkce kostní dřeně nebo s onemocněními hematopoetického systému.

Prodleva při vyhledání lékařské péče po výskytu příznaků prodlužuje dobu trvání neutropenie a zvyšuje pravděpodobnost závažných komplikací agranulocytózy vyvolané metamizolem. Je proto velmi důležité, aby zdravotničtí pracovníci a pacienti byli informováni o časných příznacích naznačujících agranulocytózu (např. horečka, zimnice, bolest v krku a bolestivé změny na sliznicích, zejména v ústech, nose a hrdle nebo v oblasti genitálií či konečníku) a byli si vědomi toho, že v případě výskytu těchto příznaků je zásadní léčbu okamžitě přerušit a neprodleně vyhledat lékařskou péči. Pokud se metamizol užívá k potlačení horečky, která může být také příznakem nově se rozvíjející agranulocytózy, může být přetrvávající nebo opakující se horečka chybně interpretována jako příznak léčeného onemocnění, a agranulocytóza tak může zůstat bez povšimnutí. Podobně mohou být některé příznaky naznačující agranulocytózu maskovány rovněž u pacientů užívajících antibiotika. Pacienty je třeba upozornit na to, že v situacích, kdy mohou být příznaky maskovány nebo chybně interpretovány s ohledem na léčené onemocnění, je třeba věnovat zvýšenou pozornost.

Zdravotnickým pracovníkům je třeba zdůraznit, že u pacientů s příznaky naznačujícími agranulocytózu je důležité provádět testy celkového počtu krvinek (včetně diferenciálního rozpočtu krvinek). Na základě přezkoumání údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že ačkoli jsou pro potvrzení podezření na výskyt agranulocytózy vyvolané metamizolem nezbytné testy krevního obrazu, neexistují důkazy, jež by podporovaly účinnost stávajících doporučení pro pravidelné sledování krevního obrazu u pacientů užívajících metamizol s cílem včas odhalit agranulocytózu a snížit riziko komplikací spojených s agranulocytózou vyvolanou metamizolem. Pravidelné sledování, které je v současné době prováděno zejména u pacientů, kteří metamizol užívají dlouhodobě, nemusí být schopno dostatečně odhalit rizikové případy. Důvodem je krátká doba do nástupu nežádoucích účinků u značného podílu případů, prudký pokles počtu neutrofilů a pozorovaný náhlý nástup agranulocytózy vyvolané metamizolem. Je třeba zvážit skutečnost, že toto opatření není dostatečně podložené a navíc je třeba jej zohlednit v kontextu popisované vzácnosti výskytu agranulocytózy a ve spojení s významnou expozicí pacientů léčivým přípravkům obsahujícím metamizol. Nedostatek důkazů o účinnosti pravidelného sledování

krevního obrazu navíc potvrdily i některé skupiny zúčastněných stran, které poskytly podklady, a rovněž skupina AHEG, která upozornila na nedostatek jasných vědeckých údajů na podporu takového doporučení a zmínila zátěž, kterou může představovat pravidelné sledování pro pacienty a systémy zdravotní péče. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku by měly být podle potřeby aktualizovány tak, aby byly odstraněny veškeré odkazy na pravidelné sledování krevního obrazu u pacientů léčených léčivými přípravky obsahujícími metamizol.

Výbor PRAC konstatoval, že pokud jde o již zavedená opatření k minimalizaci výskytu agranulocytózy vyvolané metamizolem, mezi jednotlivými státy existují určité rozdíly. Má se za to, že tyto rozdíly mohou být odrazem rozdílů mezi vnitrostátními systémy zdravotní péče, které jsou v zásadě výsadou členských států. Ačkoli během přezkumu byla projednána další opatření k minimalizaci rizik, výbor PRAC usoudil, že pro minimalizaci rizika komplikací agranulocytózy spojených s užíváním léčivých přípravků obsahujících metamizol je zásadní včasné rozpoznání příznaků a přerušení léčby po jejich výskytu. Tuto potřebu podpořily zúčastněné strany, které předložily svá stanoviska, jakož i odborníci skupiny AHEG konzultovaní v průběhu řízení. Výbor PRAC proto doporučil provést změny v informacích o přípravku s cílem předat aktualizovaná sdělení, která jsou v souladu se současnými znalostmi, aby se tak usnadnilo rychlé rozpoznání a diagnostikování agranulocytózy vyvolané metamizolem. Za účelem zlepšení informovanosti zdravotnických pracovníků byl rovněž schválen přímý informační dopis zdravotnickým pracovníkům, včetně komunikačního plánu pro jeho distribuci.

Vzhledem k výše uvedenému byl výbor toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metamizol ve schválených indikacích zůstává příznivý pod podmínkou provedení doporučených změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující metamizol.
- Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje související s rizikem agranulocytózy u léčivých přípravků obsahujících metamizol. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci, údaje z databáze EudraVigilance, z vědecké literatury, stanoviska skupiny nezávislých odborníků, příspěvky od zúčastněných stran a písemné příspěvky obdržené od třetí strany,
- Výbor PRAC vzal na vědomí prokázanou účinnost léčivých přípravků obsahujících metamizol ve schválených indikacích.
- Výbor PRAC na základě současných poznatků o zjištěném riziku agranulocytózy po přezkoumání usoudil, že včasné rozpoznání příznaků naznačujících agranulocytózu, přerušení léčby metamizolem a rychlé klinické testování jsou zásadní pro minimalizaci rizika komplikací agranulocytózy vyvolané metamizolem.
- Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že stávající upozornění v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující metamizol je třeba aktualizovat v souladu se současnými poznatky, aby se usnadnilo rychlé rozpoznání a diagnostika agranulocytózy vyvolané metamizolem.
- Na základě přezkoumaných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že neexistují žádné důkazy, jež by podporovaly účinnost stávajících doporučení pro pravidelné sledování krevního obrazu u pacientů s cílem snížit riziko komplikací spojených s agranulocytózou vyvolanou metamizolem. Agranulocytóza vyvolaná metamizolem není závislá na podávané dávce a může se objevit kdykoli během léčby a krátce po jejím ukončení. V případě podezření na

agranulocytózu by mělo být prováděno sledování krevního obrazu. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku by měly být aktualizovány tak, aby se odstranily odkazy na pravidelné sledování krevního obrazu pacientů.

- Výbor PRAC rovněž poukázal na obavy týkající se používání léčivých přípravků obsahujících metamizol u pacientů s agranulocytózou vyvolanou metamizolem (nebo jinými pyrazolony či pyrazolidiny) v anamnéze nebo u pacientů s existující poruchou funkce kostní dřeně nebo s onemocněními hematopoetického systému, neboť tito pacienti jsou vystaveni zvýšenému riziku rozvoje agranulocytózy. Výbor PRAC dospěl k závěru, že u těchto skupin pacientů by měly být v informacích o přípravku léčivých přípravků obsahujících metamizol zohledněny kontraindikace.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metamizol zůstává příznivý, pokud budou provedeny schválené změny v informacích o přípravku.

Výbor proto doporučil změnu podmínek registrace pro léčivé přípravky obsahující metamizol.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Celkové shrnutí

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující metamizol za příznivý pod podmínkou, že budou provedeny výše uvedené změny v informacích o přípravku.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující metamizol.