

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

[Hvis produktresuméet og indlægssedlen, som de foreligger, indeholder tilsvarende information i andre punkter, bør den slettes for at undgå gentagelser.]

Videnskabelige konklusioner

Tilfælde af agranulocytose og alvorlig neutropeni blev fortsat indberettet i Finland med det eneste metamizolholdige lægemiddel godkendt i denne medlemsstat (Litalgin (metamizol/pitofenon)) på trods af yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der blev indført i 2017 og yderligere styrket i 2021. Dette alvorlige sikkerhedsmæssige problem, i sammenhæng med den manglende effektivitet af de truffne risikominimeringsforanstaltninger i Finland og vanskelighederne ved at identificere yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der kan forventes at være effektive, samt relevansen af dette spørgsmål for alle metamizolholdige lægemidler, fik den finske nationale kompetente myndighed (Fimea) til at give udtryk for betænkeligheder med hensyn til benefit/risk-forholdet for metamizolholdige lægemidler.

På baggrund af de tilfælde, der er indberettet efter 2021, fandt indehaveren af markedsføringstilladelsen for Litalgin desuden, at risikoen for agranulocytose forbundet med lægemidlet opvejede fordelene, og traf foranstaltninger med henblik på at få markedsføringstilladelsen trukket tilbage.

Den 5. juni 2024 iværksatte den finske nationale kompetente myndighed (Fimea) en hasteprocedure i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF og anmodede Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) om at vurdere betydningen af ovennævnte problemer for benefit/risk-forholdet for metamizolholdige lægemidler og udstede en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog 5. september 2024 en anbefaling, der efterfølgende blev vurderet af CMDh i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Metamizol er et pyrazolonderivat (anatomisk, terapeutisk og kemisk kode [ATC-kode]: N02BB02) med analgetiske, antipyretiske og spasmolytiske egenskaber. Metamizolholdige lægemidler er godkendt i flere medlemsstater i EU og indikeret for alvorlige akutte og kroniske smerter samt for feber, som ikke udviser respons på andre behandlinger.

I Finland – efter et stigende antal indberetninger om tilfælde af agranulocytose og alvorlig neutropeni (20 indberetninger, bl.a. om 2 tilfælde med dødelig udgang) til det finske register over bivirkninger (ADR) mellem 2011-2015 – begrænsede Fimea brugen af Litalgin til den kortest nødvendige periode og tilskyndede til ugentlig overvågning af blodtal ved behandling i over en uge. Desuden blev der på nationalt plan anmodet om yderligere risikominimeringsforanstaltninger for at forebygge risikoen for agranulocytose hos finske patienter (gennemført i 2017: seponering af pakninger med 100 tabletter, patientinformationskort, direkte brev til sundhedspersoner (DHPC), ændringer i produktinformationen). På trods af gennemførelsen af disse supplerende risikominimeringsforanstaltninger blev der indberettet nye tilfælde af agranulocytose og alvorlig neutropeni (12 indberetninger, bl.a. om 2 tilfælde, der krævede intensiv pleje, herunder intubation, og 8 tilfælde, hvor patienten blev indlagt). De nationale foranstaltninger blev derfor yderligere styrket i 2021 (tilføjelse af indrammede advarsler på den ydre emballage og i produktresuméet og indlægssedlen, udsendelse af et direkte brev til sundhedspersoner og tilføjelse af information om denne risiko på patientoplysningskortet). Siden gennemførelsen i 2021 af de yderligere skærpede supplerende foranstaltninger nævnt ovenfor, er der i Finland indberettet 7 tilfælde af agranulocytose og alvorlig neutropeni, bl.a. 1 med dødelig udgang, 1, der førte til permanente skader, 1 med en patient, der krævede intensiv behandling, og 4, hvor patienten blev indlagt. På baggrund af disse nye tilfælde fandt indehaveren af markedsføringstilladelsen for Litalgin

(metamizol/pitofenon), at risikoen for agranulocytose forbundet med dette lægemiddel opvejede fordelene, og traf foranstaltninger med henblik på at få markedsføringstilladelsen trukket tilbage.

I betragtning af den ringe effektivitet af de trufne risikominimeringsforanstaltninger i Finland og vanskelighederne med at identificere yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der kan forventes at være effektive, indledte Fimea derfor denne gennemgang med henblik på yderligere at undersøge ovennævnte problemer og deres betydning for benefit/risk-forholdet for metamizolholdige lægemidler.

PRAC gennemgik samtlige foreliggende data i forhold til risikoen for agranulocytose ved metamizolholdige lægemidler. Dette omfattede svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, data fra Eudravigilance, faglitteratur, synspunkter fremsat af en gruppe uafhængige eksperter (ad hoc-ekspertgruppen), indlæg fra interessenter og en skriftlig intervention modtaget fra en tredjepart.

PRAC fandt, at de data, der blev stillet til rådighed i sammenhæng med denne indbringelsesprocedure, ikke drager den konstaterede effektive virkning af metamizolholdige lægemidler i tvivl. Hvad angår risikoen for agranulocytose forbundet med metamizolholdige lægemidler, er der ingen ændring af risikoens kendte art og omfang med undtagelse af tiden til debut (TTO). På grundlag af de foreliggende gennemgåede data betragtes risikoen stadig som sjælden, mens det bemærkes, at de indberettede forekomster varierer meget fra kilde til kilde og geografisk. Sjældenheden af metamizolinduceret agranulocytose (MIA) blev bekræftet i synspunkterne fra ad hoc-ekspertgruppen og de hørte interessenter. De indikerede, at der generelt er omfattende erfaring med metamizolholdige lægemidler (i overensstemmelse med patienteksponeringen), men kun begrænset erfaring med denne bivirkning. Under gennemgangen blev det imidlertid klart, at agranulocytose kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen og kort tid efter, i modsætning til den tidligere antagelse om, at risikoen hovedsageligt øges efter en uges eksponering eller ved langvarig behandling som afspejlet i produktinformationen for visse metamizolholdige lægemidler.

Samlet set viser de gennemgåede data, at MIA forekommer inden for en kort TTO (median på 7-14 dage) og optræder i den første uge af behandlingen i mindst 30-50 % af de gennemgåede tilfælde. Der blev observeret et gradvist fald i antallet af tilfælde over tid. Der blev observeret længere TTO'er hos forsøgspersoner, der fik metamizol ambulant, end hos indlagte patienter. Imidlertid kan det nøjagtige skøn over latenstiden være unøjagtigt på grund af potentiel sen diagnose af agranulocytose og usikkerhed ved bestemmelse af TTO'erne i tilfælde af intermitterende administration. Desuden var fornyet eksponering af patienter for metamizol forbundet med kortere TTO'er for agranulocytose. Ikke desto mindre blev en betydelig del af tilfældene med meget korte latenstider indberettet uden dokumenteret tidligere anvendelse af metamizol. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at sammenligne risikoestimer for kortsigtet anvendelse i forhold til langsigtet anvendelse eller til at beskrive, hvordan risikoen ændrer sig over tid. Analyse af tidsforløbet for reaktionen viste også, at længere latenstider kan skyldes forsinket diagnose, fordi der ikke var søgt lægehjælp rettidigt, og at de er forbundet med dårligere behandlingsresultater. Det blev også bemærket, at bivirkningen kan forekomme efter hændelsesfri episoder med anvendelse af metamizol, som understøtter den formodede mekanisme for immunmedieret agranulocytose, hvor tidligere eksponeringer kunne sensibilisere patienter og føre til hurtig indtræden af hændelser under yderligere eksponering. Derudover kan MIA påvises nogen tid efter behandlingsophør, hvilket kan forklares ved farmakokinetikken af de metabolitter, der potentielt er ansvarlige for reaktionen, forsinkelsen af det immunrespons, der er rettet mod granulocytter, en asymptomatisk periode, indtil symptomerne på infektion opstår, eller undladelse af at søge rettidig lægehjælp. På grundlag af de gennemgåede data konkluderes det, at MIA betragtes som en ikke-dosisafhængig idiosynkratisk reaktion, der kan forekomme når som helst under behandlingen og endda kort efter behandlingens ophør. PRAC bemærkede, at den eksisterende information i produktinformationen for visse metamizolholdige lægemidler lader forstå, at risikoen øges efter en uges behandling eller ved langvarig brug, hvilket ikke

underbygges af den gennemgåede evidens. PRAC fandt, at denne information bør fjernes i overensstemmelse med den aktuelle viden.

Med hensyn til risikofaktorer mangler der en videnskabelig multifaktoriel analyse, der peger på uafhængige risikofaktorer for agranulocytose i forbindelse med anvendelsen af metamizol. Desuden kunne gennemgangen hverken be- eller afkræfte antagelserne om etnisk betingede forskelle i modtagelighed eller underliggende infektioners rolle i mere alvorlige komplikationer.

PRAC kunne imidlertid identificere patienter med dårlig prognose for MIA. Som beskrevet ovenfor antages MIA at være en immunmedieret reaktion karakteriseret ved ødelæggelse af cirkulerende neutrofile granulocytter gennem lægemiddelfafhængige eller lægemiddelinducerede antistoffer eller aktiverede T-celler. Immunmedierede reaktioner er mere alvorlige og udvikler sig hurtigere efter geneksponering, hvorfor tidligere agranulocytose forårsaget af metamizol og lignende stoffer såsom pyrazoloner (f.eks. phenazon, propyphenazon, isopropylaminophenazon) eller pyrazolidiner (f.eks. phenylbutazon, oxyphenbutazon) i anamnesen udsætter disse patienter for en uacceptabel risiko, hvis der efterfølgende anvendes metamizolholdige lægemidler. Hvis agranulocytose forekommer hos patienter med allerede nedsat knoglemarvsv funktion eller sygdomme i det hæmopoietiske system, har disse patienter ligeledes en højere risiko for sværere agranulocytose og dermed dårligere behandlingsresultater. Generelt er patienter med nedsat knoglemarvsv funktion eller sygdomme i det hæmopoietiske system blevet udelukket fra studier på grund af den potentielt højere risiko for svær agranulocytose og således også fra studier efter markedsføring. PRAC bemærkede, at lignende kontraindikationer allerede er indført for nogle metamizolholdige lægemidler, men konkluderede, at kontraindikationer hos patienter med agranulocytose forårsaget af metamizol eller lignende stoffer i anamnesen eller med eksisterende nedsat knoglemarvsv funktion eller sygdomme i det hæmopoietiske system bør tilføjes til produktinformationen for alle metamizolholdige lægemidler.

Undladelse af at søge rettidig lægehjælp efter symptomernes opståen øger varigheden af neutropeni og sandsynligheden for alvorlige komplikationer af MIA. Det er derfor afgørende, at sundhedspersoner og patienter er opmærksomme på de tidlige symptomer, der tyder på agranulocytose (f.eks. feber, kulderystelser, ondt i halsen og smertefulde slimhindeforandringer, især i mund, næse og hals eller omkring kønsdelene eller endetarmen), vigtigheden af øjeblikkelig seponering, hvis sådanne symptomer opstår, og behovet for medicinsk behandling hurtigst muligt og uden forsinkelse. Hvis metamizol tages mod feber, som også kan være et symptom på nyopstået agranulocytose, kan vedvarende eller tilbagevendende feber fejlfortolkes som et symptom på den behandlede tilstand, og agranulocytose kan gå ubemærket hen. På samme måde kan visse symptomer, der tyder på agranulocytose, også sløres hos patienter, der får antibiotikabehandling. Patienter bør instrueres i at være opmærksomme på situationer, hvor symptomer kan være slørede eller fejlfortolkede.

Vigtigheden af at overvåge det komplette blodtal (herunder differentialtælling) hos patienter med symptomer, der tyder på agranulocytose, bør understreges over for sundhedspersoner. På grundlag af datagennemgangen konkluderede PRAC, at selv om blodprøver er afgørende for at bekræfte formodede tilfælde af MIA, er der ingen dokumentation til støtte for effektiviteten af de eksisterende anbefalinger om regelmæssig overvågning af blodtallet hos patienter, der tager metamizol, for tidligt at påvise agranulocytose og mindske risikoen for komplikationer ved MIA. Den rutinemæssige overvågning, der på nuværende tidspunkt finder sted, hovedsagelig hos patienter, der tager metamizol i længere tid, er muligvis ikke egnet med hensyn til i tilstrækkeligt omfang at konstatere tilfælde. Dette skyldes den korte latenstid i et betydeligt antal tilfælde, det kraftige fald i neutrofiltallet og den pludselige indtræden af MIA, der blev observeret. Den manglende understøttelse af denne foranstaltning bør betragtes sammen med den beskrevne sjældenhed af agranulocytose og i kombination med en betydelig patienteksponering for metamizolholdige lægemidler. Desuden blev den manglende evidens for effektiviteten af den rutinemæssige overvågning af blodtal også bekræftet af nogle interessentgrupper, der leverede input, og af ad hoc-ekspertgruppen, der fremhævede manglen

på klare videnskabelige data til støtte for en sådan anbefaling og nævnte den byrde, som rutinemæssig overvågning kan medføre for patienter og sundhedssystemer. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen bør ajourføres for at fjerne enhver henvisning til regelmæssig overvågning af blodtallet hos patienter, der er i behandling med metamizolholdige lægemidler, alt efter omstændighederne.

PRAC bemærkede, at der er nationale forskelle med hensyn til de foranstaltninger, der allerede er indført for at minimere MIA. Det er almindelig anerkendt, at disse forskelle kan afspejle forskelle mellem de nationale sundhedssystemer, der i princippet er en medlemsstats prerogativ. Mens yderligere risikominimeringsforanstaltninger blev drøftet under gennemgangen, fandt PRAC, at tidlig påvisning af symptomer og afbrydelse af behandlingen ved deres forekomst er afgørende for at minimere risikoen for komplikationer ved agranulocytose forbundet med anvendelsen af metamizolholdige lægemidler. Dette behov blev støttet af de interessenter, der fremsatte deres synspunkter, samt den ad hoc-ekspertgruppe, der blev hørt under proceduren. PRAC anbefalede derfor ændring af produktinformationen for at formidle et ajourført budskab, der afspejler den nuværende viden, og lette hurtig påvisning og diagnosticering af MIA. For at skabe øget bevidsthed hos sundhedspersoner blev der også aftalt et direkte brev til sundhedspersoner sammen med kommunikationsplanen.

På baggrund af ovenstående fandt udvalget, at benefit/risk-forholdet for metamizolholdige lægemidler til de godkendte indikationer fortsat er gunstigt under forudsætning af de anbefalede ændringer af produktinformationen.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF for metamizolholdige lægemidler.
- PRAC gennemgik samtlige foreliggende data i forhold til risikoen for agranulocytose ved metamizolholdige lægemidler. Dette omfattede svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, data fra Eudravigilance, faglitteratur, synspunkter fremsat af en gruppe uafhængige eksperter, indlæg fra interessenter og en skriftlig intervention modtaget fra en tredjepart.
- PRAC bemærkede den påviste effektive virkning af metamizolholdige lægemidler i de godkendte indikationer.
- PRAC fandt på grundlag af den nuværende viden om den konstaterede risiko for agranulocytose efter gennemgangen, at tidlig påvisning af symptomer, der tyder på agranulocytose, afbrydelse af behandlingen med metamizol og hurtig klinisk testning er afgørende for at minimere risikoen for komplikationer ved metamizolinduceret agranulocytose.
- PRAC konkluderede derfor, at de eksisterende advarsler i produktinformationen for metamizolholdige lægemidler skulle ajourføres i overensstemmelse med den nuværende viden for at lette hurtig påvisning og diagnosticering af metamizolinduceret agranulocytose.
- På grundlag af de gennemgåede data konkluderede PRAC, at der ikke er evidens for effektiviteten af de eksisterende anbefalinger om regelmæssig overvågning af blodtallet hos patienter med henblik på reduktion af risikoen for metamizolinducerede komplikationer ved agranulocytose. Metamizolinduceret agranulocytose er ikke dosisafhængig og kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen og kort tid efter behandlingens ophør. Ved mistanke om agranulocytose bør blodtallet overvåges. PRAC konkluderede derfor, at

produktinformationen bør ajourføres for at fjerne henvisninger til regelmæssig overvågning af blodtallet hos patienter.

- PRAC bemærkede også problemer med anvendelsen af metamizolholdige lægemidler hos patienter med agranulocytose forårsaget af metamizol (eller andre pyrazoloner eller pyrazolidiner) i deres anamnese eller hos patienter med eksisterende nedsat knoglemarvsfunktion eller sygdomme i det hæmopoietiske system, da disse patienter har en øget risiko for at udvikle agranulocytose. PRAC konkluderede, at kontraindikationerne hos disse patientgrupper bør afspejles i produktinformationen for metamizolholdige lægemidler

fandt udvalget, i lyset af ovenstående, at benefit/risk-forholdet for metamizolholdige lægemidler fortsat er gunstigt under forudsætning af, at de aftalte ændringer indføres i produktinformationen.

Udvalget anbefalede som følge heraf ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for metamizolholdige lægemidler.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Samlet konklusion

CMDh finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for metamizolholdige lægemidler fortsat er gunstigt under forudsætning af, at ovennævnte ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for metamizolholdige lægemidler.