

Παράρτημα II

Επιστημονικά πορίσματα

[Προς αποφυγή επαναλήψεων, εάν η τρέχουσα ΠΧΠ και το φύλλο οδηγιών χρήσης περιλαμβάνουν αντίστοιχες πληροφορίες σε οποιαδήποτε άλλη παράγραφο, αυτές θα πρέπει να διαγραφούν.]

Επιστημονικά πορίσματα

Στη Φινλανδία, εξακολουθούσαν να αναφέρονται περιστατικά ακοκκιοκυττάρωσης και σοβαρής ουδετεροπενίας που σχετίζονται με το μόνο φαρμακευτικό προϊόν μεταμιζόλης που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αυτό το κράτος μέλος [Litalgin (μεταμιζόλη/πιτοφαινόνη)], παρά τη λήψη πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου το 2017, τα οποία ενισχύθηκαν περαιτέρω το 2021. Αυτή η σοβαρή ανησυχία για την ασφάλεια, δεδομένης της έλλειψης αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόζονται στη Φινλανδία και της δυσκολίας προσδιορισμού περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά, καθώς και η σημασία του ζητήματος αυτού για όλα τα φάρμακα που περιέχουν μεταμιζόλη οδήγησαν την αρμόδια εθνική αρχή της Φινλανδίας (Fimea) να διατυπώσει ανησυχίες σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη.

Επιπλέον, με βάση τα περιστατικά που αναφέρθηκαν μετά το 2021, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (KAK) του Litalgin έκρινε ότι ο κίνδυνος ακοκκιοκυττάρωσης που συνδέεται με το φαρμακευτικό προϊόν είναι μεγαλύτερος από το όφελος του φαρμάκου και έλαβε μέτρα για την απόσυρση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Στις 5 Ιουνίου 2024, η αρμόδια εθνική αρχή της Φινλανδίας (Fimea) κίνησε επείγουσα διαδικασία στην Ένωση δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το αν οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC ενέκρινε σύσταση στις 5 Σεπτεμβρίου 2024, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος ια της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η μεταμιζόλη είναι ένα παράγωγο της πυραζολόνης (ανατομικός θεραπευτικός χημικός κωδικός [ATC]: N02BB02) με αναλγητικές, αντιπυρετικές και σπασμολυτικές ιδιότητες. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αρκετά κράτη μέλη στην ΕΕ και ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση του σοβαρού οξέος και χρόνιου πόνου και του πυρετού που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με άλλες θεραπείες.

Στη Φινλανδία, μετά τον αυξανόμενο αριθμό περιστατικών ακοκκιοκυττάρωσης και σοβαρής ουδετεροπενίας που καταγράφηκαν στο φινλανδικό μητρώο ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων (ADR) μεταξύ 2011-2015 (20 αναφορές, εκ των οποίων 2 ήταν θανατηφόρες), η Fimea περιόρισε τη χορήγηση του Litalgin στο ελάχιστο αναγκαίο χρονικό διάστημα και ζήτησε την εβδομαδιαία παρακολούθηση των επιπέδων αίματος σε περίπτωση θεραπείας διάρκειας μεγαλύτερης από μία εβδομάδα. Επιπλέον, ζητήθηκε να ληφθούν σε εθνικό επίπεδο πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, προκειμένου να προληφθεί ο κίνδυνος ακοκκιοκυττάρωσης σε Φινλανδούς ασθενείς (εφαρμόστηκαν το 2017: διακοπή των συσκευασιών των 100 δισκίων, κάρτα προειδοποίησης ασθενούς, άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC), αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος). Παρά την εφαρμογή αυτών των πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, αναφέρθηκαν νέα περιστατικά ακοκκιοκυττάρωσης και σοβαρής ουδετεροπενίας (12 αναφορές περιστατικών, εκ των οποίων σε 2 χρειάστηκε εντατική θεραπεία με διασωλήνωση ενώ 8 ασθενείς νοσηλεύτηκαν για θεραπεία). Ως εκ τούτου, τα εθνικά μέτρα ενισχύθηκαν περαιτέρω το 2021 [προσθήκη προειδοποιήσεων εντός πλαισίου στις εξωτερικές συσκευασίες, στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης (PL), διανομή επιστολής άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) και προσθήκη πληροφοριών

σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο στην κάρτα προειδοποίησης ασθενούς]. Από την εφαρμογή των εν λόγω ενισχυμένων πρόσθετων μέτρων το 2021, αναφέρθηκαν 7 περιστατικά ακοκκιοκυττάρωσης και σοβαρής ουδετεροπενίας στη Φινλανδία. Από αυτά, 1 ήταν θανατηφόρο, 1 ασθενής υπέστη μόνιμη βλάβη, 1 ασθενής υποβλήθηκε σε εντατική θεραπεία και 4 ασθενείς νοσηλεύτηκαν για θεραπεία. Με βάση αυτά τα νέα περιστατικά, ο KAK του Litalgin (μεταμιζόλη/πιτοφαινόνη) έκρινε ότι ο κίνδυνος ακοκκιοκυττάρωσης που συνδέεται με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν υπερβαίνει τα οφέλη που συνδέονται με αυτό και έλαβε μέτρα για την απόσυρση της άδειας κυκλοφορίας του.

Δεδομένης της έλλειψης αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόζονται στη Φινλανδία για το Litalgin και της δυσκολίας προσδιορισμού περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά, η Fimea προέβη συνεπώς στην παρούσα επανεξέταση προκειμένου να διερευνηθούν περαιτέρω οι προαναφερθείσες ανησυχίες, καθώς και η επίδρασή τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη.

Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο ακοκκιοκυττάρωσης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους KAK, δεδομένα από το EudraVigilance και την επιστημονική βιβλιογραφία, οι απόψεις που εκφράστηκαν από μια ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων (ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων (AHEG)), οι παρατηρήσεις των ενδιαφερόμενων μερών και η γραπτή παρέμβαση τρίτου.

Η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα που διατίθενται στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δεν θέτουν υπό αμφισβήτηση την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη. Όσον αφορά τον κίνδυνο ακοκκιοκυττάρωσης που συνδέεται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη, δεν υπάρχει καμία μεταβολή της γνωστής φύσης και του μεγέθους του κινδύνου, με εξαίρεση τον χρόνο έως την έναρξη των συμπτωμάτων (time to onset, TTO). Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα που εξετάστηκαν, ο κίνδυνος εξακολουθεί να θεωρείται σπάνιος, ενώ επισημαίνεται ότι τα αναφερόμενα περιστατικά διαφέρουν σημαντικά βάσει των διαφόρων πηγών, καθώς και κατά γεωγραφικές περιοχές. Η σπανιότητα της ακοκκιοκυττάρωσης που προκαλείται από τη μεταμιζόλη (metamizole-induced agranulocytosis, MIA) επιβεβαιώθηκε στις απόψεις που διατύπωσαν η AHEG και τα ενδιαφερόμενα μέρη. Σε γενικές γραμμές, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει γενικά εκτεταμένη εμπειρία με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη (με βάση την έκθεση του ασθενούς), αλλά μόνο περιορισμένη εμπειρία σχετικά με την εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια. Ωστόσο, κατά την επανεξέταση κατέστη σαφές ότι η ακοκκιοκυττάρωση μπορεί να εμφανιστεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αμέσως μετά, σε αντίθεση με την προηγούμενη εκτίμηση ότι ο κίνδυνος είναι κυρίως αυξημένος μετά από μία εβδομάδα έκθεσης ή μετά από μακροχρόνια θεραπεία, όπως αντικατοπτρίζεται στις πληροφορίες προϊόντος ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη.

Συνολικά, τα δεδομένα που εξετάστηκαν υποδεικνύουν ότι η ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από τη μεταμιζόλη εκδηλώνεται εντός σύντομου ΤΤΟ (διάμεση τιμή 7-14 ημερών) και κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας σε τουλάχιστον 30-50 % των περιστατικών που εξετάστηκαν. Παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση του αριθμού των περιστατικών με την πάροδο του χρόνου. Μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα ΤΤΟ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μεταμιζόλη σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον σε σχέση με τους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς. Ωστόσο, η ακριβής εκτίμηση της λανθάνουσας καθυστέρησης ενδέχεται να είναι ανακριβής, λόγω της πιθανότητας καθυστερημένης διάγνωσης της ακοκκιοκυττάρωσης και της αβεβαιότητας όσον αφορά τον προσδιορισμό των ΤΤΟ σε περιπτώσεις διαλείπουσας χορήγησης. Επιπλέον, η επανέκθεση των ασθενών στη μεταμιζόλη συνδεόταν με συντομότερα χρονικά διαστήματα (ΤΤΟ) της ακοκκιοκυττάρωσης. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων με πολύ μικρή λανθάνουσα καθυστέρηση αναφέρθηκαν χωρίς τεκμηριωμένη προηγούμενη χρήση της μεταμιζόλης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύγκριση των

εκτιμήσεων κινδύνου βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης χρήσης ή για τον χαρακτηρισμό του τρόπου με τον οποίο ο κίνδυνος μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. Από την ανάλυση της χρονικής πορείας της αντίδρασης προέκυψε επίσης ότι οι λανθάνουσες καθυστερήσεις μεγαλύτερης διάρκειας ενδέχεται να οφείλονται σε καθυστερημένη διάγνωση, λόγω αδυναμίας έγκαιρης αναζήτησης ιατρικής περίθαλψης και σχετίζονται με χειρότερες εκβάσεις ασθενών. Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι ανεπιθύμητη ενέργεια θα μπορούσε να εμφανιστεί μετά από χορήγηση μεταμιζόλης χωρίς συμβάματα. Αυτό υποστηρίζεται από τον εικαζόμενο μηχανισμό της ανοσομεσολαβούμενης ακοκκιοκυττάρωσης κατά τον οποίο οι προηγούμενες εκθέσεις θα μπορούσαν να αυξήσουν την ευαισθησία των ασθενών και να οδηγήσουν σε ταχεία εμφάνιση συμβαμάτων κατά τη διάρκεια περαιτέρω εκθέσεων. Επιπλέον, η ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από μεταμιζόλη μπορεί να ανιχνευθεί αφού περάσει ένα ορισμένο χρονικό διάστημα από τη διακοπή της θεραπείας, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από τη φαρμακοκινητική των μεταβολιτών που ενδέχεται να ευθύνονται για την αντίδραση, την καθυστέρηση της ανοσολογικής απόκρισης έναντι των κοκκιοκυττάρων, μια ασυμπτωματική περίοδο έως την εμφάνιση συμπτωμάτων λοίμωξης ή από τις καθυστερήσεις στην αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα δεδομένα που εξετάστηκαν, η MIA θεωρείται μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που δεν εξαρτάται από τη δόση και μπορεί να εμφανιστεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμη και λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η PRAC επεσήμανε ότι οι υφιστάμενες πληροφορίες που παρέχονται στις πληροφορίες προϊόντος ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος αυξάνεται μετά από μία εβδομάδα θεραπείας ή μετά από μακροχρόνια χρήση, κάτι το οποίο δεν τεκμηριώνεται από τα στοιχεία που εξετάστηκαν. Η PRAC έκρινε ότι οι εν λόγω πληροφορίες θα πρέπει να διαγραφούν σύμφωνα με τις τρέχουσες γνώσεις.

Σε ό,τι αφορά τους παράγοντες κινδύνου, υπάρχει έλλειψη επιστημονικής πολυπαραγοντικής ανάλυσης που υποδεικνύει ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ακοκκιοκυττάρωση που συνδέεται με τη χρήση μεταμιζόλης. Επιπλέον, η επανεξέταση δεν μπόρεσε ούτε να επιβεβαιώσει ούτε να αντικρούσει τις παραδοχές σχετικά με τις εθνοτικές διαφορές ως προς την ευπάθεια ή τον ρόλο των υποκείμενων λοιμώξεων στα πιο σοβαρά περιστατικά.

Ωστόσο, η PRAC μπόρεσε να εντοπίσει ασθενείς με κακή πρόγνωση της MIA. Όπως περιγράφεται ανωτέρω, η MIA θεωρείται ανοσομεσολαβούμενη αντίδραση, η οποία χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων μέσω εξαρτώμενων από το φάρμακο ή επαγόμενων από το φάρμακο αντισωμάτων ή ενεργοποιημένων T-κυττάρων. Οι ανοσομεσολαβούμενες αντιδράσεις είναι σοβαρότερες και αναπτύσσονται ταχύτερα μετά την επανέκθεση. Ως εκ τούτου, η προηγούμενη ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από μεταμιζόλη και παρόμοιες ουσίες, όπως οι πυραζολόνες (π.χ. φαιναζόνη, προπυφαιναζόνη, pylaminothiophenazone) ή οι πυραζολιδίνες (π.χ. φαινυλοβουταζόνη, οξυφαινυλοβουταζόνη) στο ιατρικό ιστορικό των ασθενών, θέτει τους εν λόγω ασθενείς σε μη αποδεκτό επίπεδο κινδύνου σε περίπτωση μεταγενέστερης χρήσης φαρμάκων που περιέχουν μεταμιζόλη. Ομοίως, εάν η ακοκκιοκυττάρωση εμφανιστεί σε ασθενείς με ήδη μειωμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή με νόσους του αιμοποιητικού συστήματος, οι εν λόγω ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο πιο σοβαρής ακοκκιοκυττάρωσης και, συνεπώς, χειρότερης έκβασης. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με διαταραχές του μυελού των οστών ή με νόσους του αιμοποιητικού συστήματος έχουν αποκλειστεί από τις μελέτες λόγω του πιθανού υψηλότερου κινδύνου σοβαρότερων εκβάσεων της ακοκκιοκυττάρωσης και, κατά συνέπεια, από τις μετεγκριτικές μελέτες. Η PRAC, μολονότι επισημαίνει ότι υπάρχουν ήδη παρόμοιες αντενδείξεις για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στις πληροφορίες προϊόντος όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη πρέπει να προστεθούν αντενδείξεις για τους ασθενείς με ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από μεταμιζόλη ή παρόμοιες ουσίες στο ιατρικό ιστορικό τους ή με υφιστάμενη διαταραχή της λειτουργίας του μυελού των οστών ή νόσους του αιμοποιητικού συστήματος.

Οι καθυστερήσεις στην αναζήτηση ιατρικής φροντίδας μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων αυξάνουν τη διάρκεια της ουδετεροπενίας και την πιθανότητα σοβαρών επιπλοκών της ΜΙΑ. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τα πρώιμα συμπτώματα που υποδηλώνουν ακοκκιοκυττάρωση (π.χ. πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος και επώδυνες αλλαγές στους βλεννογόνους, ιδίως στο στόμα, τη μύτη και τον φάρυγγα ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του πρωκτού), τη σημασία της άμεσης διακοπής της θεραπείας σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων και την ανάγκη ιατρικής φροντίδας το συντομότερο δυνατόν χωρίς καθυστέρηση. Εάν ληφθεί μεταμιζόλη για πυρετό, ο οποίος μπορεί επίσης να είναι σύμπτωμα λανθάνουσας ακοκκιοκυττάρωσης, ο επίμονος ή υποτροπιάζων πυρετός μπορεί να παρερμηνευθεί ως σύμπτωμα της υπό θεραπεία πάθησης και η ακοκκιοκυττάρωση μπορεί να περάσει απαρατήρητη. Ομοίως, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτική θεραπεία ενδέχεται επίσης να συγκαλύπτονται ορισμένα συμπτώματα ακοκκιοκυττάρωσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να επαγρυπνούν για καταστάσεις όπου η υπό θεραπεία πάθηση μπορεί να αποκρύπτει ή να οδηγεί σε λανθασμένη διάγνωση των συμπτωμάτων.

Θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των επαγγελματιών του τομέα της υγείας για τη διενέργεια πλήρων εξετάσεων αίματος (συμπεριλαμβανομένου του λευκοκυτταρικού τύπου) σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που υποδεικνύουν ακοκκιοκυττάρωση. Βάσει της επανεξέτασης των δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, παρόλο που οι εξετάσεις αίματος είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση πιθανολογούμενων περιστατικών ΜΙΑ, δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα των υφιστάμενων συστάσεων για την τακτική παρακολούθηση των εξετάσεων αίματος σε ασθενείς που λαμβάνουν μεταμιζόλη με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση της ακοκκιοκυττάρωσης και τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών λόγω ΜΙΑ. Η συνήθης παρακολούθηση που εφαρμόζεται επί του παρόντος, κυρίως για ασθενείς που λαμβάνουν μεταμιζόλη για μακροχρόνια χρήση, ενδέχεται να μην είναι επαρκής για τη διάγνωση των περιπτώσεων. Αυτό οφείλεται στη μικρή λανθάνουσα καθυστέρηση σε σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων, στην απότομη μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων και την αιφνίδια έναρξη της ΜΙΑ που έχουν παρατηρηθεί. Η έλλειψη υποστήριξης του μέτρου θα πρέπει να εξετάζεται σε συνδυασμό με την περιγραφείσα σπανιότητα της ακοκκιοκυττάρωσης και λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική έκθεση ασθενών σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη. Επιπλέον, η έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα των τακτικών αναλύσεων αίματος επιβεβαιώθηκε επίσης από ορισμένες ομάδες ενδιαφερομένων που υπέβαλαν στοιχεία, καθώς και από την AHEG, η οποία τόνισε την έλλειψη σαφών επιστημονικών δεδομένων για την υποστήριξη αυτής της σύστασης και ανέφερε την επιβάρυνση που ενδέχεται να συνεπάγονται οι τακτικές αναλύσεις για τους ασθενείς και τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν, προκειμένου να διαγραφεί οποιαδήποτε αναφορά στην τακτική διενέργεια εξετάσεων αίματος στους ασθενείς υπό θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη, κατά περίπτωση.

Η PRAC επεσήμανε ότι υπάρχουν εθνικές διαφορές όσον αφορά τα μέτρα που εφαρμόζονται για την ελαχιστοποίηση της ΜΙΑ. Αναγνωρίζεται ότι αυτές οι διαφορές μπορούν να αντικατοπτρίζουν τις διαφορές μεταξύ των εθνικών συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης, τα οποία αποτελούν, καταρχήν, αρμοδιότητα των κρατών μελών. Ενώ κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης συζητήθηκαν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η PRAC έκρινε ότι η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων και η διακοπή της θεραπείας κατά την εμφάνισή τους είναι κρίσιμης σημασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών της ακοκκιοκυττάρωσης που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη. Η ανάγκη αυτή υποστηρίχθηκε από τα ενδιαφερόμενα μέρη που υπέβαλαν τις απόψεις τους, καθώς και από τους εμπειρογνώμονες της AHEG που συμμετείχαν στη διαβούλευση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος, προκειμένου να αντικατοπτρίζουν τις επικαιροποιημένες πληροφορίες σύμφωνα με τις τρέχουσες γνώσεις, ώστε να διευκολυνθεί η άμεση αναγνώριση των συμπτωμάτων και

η διάγνωση της MIA. Επίσης, για την ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας, συμφωνήθηκε να αποσταλεί άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) καθώς και σχετικό σχέδιο επικοινωνίας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη όσον αφορά τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC εξέτασε τη διαδικασία βάσει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK για τα φάρμακα που περιέχουν μεταμιζόλη.
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο ακοκκιοκυττάρωσης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), δεδομένα από το σύστημα EudraVigilance, η επιστημονική βιβλιογραφία, οι απόψεις που εκφράστηκαν από ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων, οι παρατηρήσεις των ενδιαφερόμενων μερών και η γραπτή παρέμβαση τρίτου.
- Η PRAC έλαβε υπόψη την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη για τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους.
- Η PRAC έκρινε, βάσει των διαθέσιμων γνώσεων μετά την επανεξέταση σχετικά με τον τεκμηριωμένο κίνδυνο της ακοκκιοκυττάρωσης, ότι η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων που υποδεικνύουν ακοκκιοκυττάρωση, η διακοπή της θεραπείας με μεταμιζόλη και οι άμεσες κλινικές εξετάσεις είναι κρίσιμης σημασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιπλοκών από την ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από τη μεταμιζόλη.
- Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι απαιτείται επικαιροποίηση των υφιστάμενων προειδοποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη σύμφωνα με τις τρέχουσες γνώσεις, ώστε να διευκολυνθεί η άμεση αναγνώριση των συμπτωμάτων και η διάγνωση της ακοκκιοκυττάρωσης που οφείλεται στη μεταμιζόλη.
- Βάσει των δεδομένων που εξετάστηκαν, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των υφιστάμενων συστάσεων για τακτικές εξετάσεις αίματος σε ασθενείς, με σκοπό τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών από ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από μεταμιζόλη. Η προκαλούμενη από τη μεταμιζόλη ακοκκιοκυττάρωση δεν είναι δόσοεξαρτώμενη και μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σύντομα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Θα πρέπει να πραγματοποιείται αιματολογικός έλεγχος σε περίπτωση υπόνοιας περιστατικών ακοκκιοκυττάρωσης. Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να διαγραφούν οι αναφορές στη διενέργεια τακτικών εξετάσεων αίματος στους ασθενείς.
- Η PRAC επισήμανε επίσης τις ανησυχίες σχετικά με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη σε ασθενείς με ιστορικό ακοκκιοκυττάρωσης που προκαλείται από μεταμιζόλη (ή άλλες πυραζολόνες ή πυραζολιδίνες) ή που πάσχουν από διαταραχή του μυελού των οστών ή από νόσους του αιμοποιητικού συστήματος, καθώς οι εν λόγω ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ακοκκιοκυττάρωσης. Η PRAC κατέληξε στο

συμπέρασμα ότι οι αντενδείξεις για αυτές τις ομάδες ασθενών θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση ότι θα συμπεριληφθούν οι συμφωνηθείσες τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Γενικό συμπέρασμα

Κατά συνέπεια, η CMDh θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφονται ανωτέρω.

Συνεπώς, η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη.