

II lisa

Teaduslikud järeldused

[Kui kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht sisaldavad vastavat teavet mis tahes muus lõigus, tuleb see teabe kordumise vältimiseks kustutada.]

Teaduslikud järeldused

Soomes teatati jätkuvalt agranulotsütoosi ja raske neutropeenia juhtudest ainsa metamisooli sisaldava ravimiga, millel on selles liikmesriigis müügiluba (Litaglin (metamisool/pitofenoon)), hoolimata täiendavatest riskivähendusmeetmetest, mis kehtestati 2017. aastal ja mida 2021. aastal veelgi tugevdati. Kuna Soomes kehtivad riskivähendusmeetmed ei ole tõhusad ja tõenäoliselt on täiendavaid tõhusaid riskivähendusmeetmeid raske kindlaks teha ning kuna see probleem on asjakohane kõigi metamisooli sisaldavate ravimite jaoks, tõstatas Soome riiklik pädev asutus (Fimea) küsimuse metamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhte kohta.

Lisaks leidis Litalgini müügiloo hoidja pärast 2021. aastat teatatud juhtude põhjal, et ravimiga seotud agranulotsütoosi risk on suurem kui selle kasulikkus, ja võttis meetmeid müügiloo tühistamiseks.

5. juunil 2024 algatas Soome riiklik pädev asutus (Fimea) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase ELi kiirmenetluse ning palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju metamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning anda soovitus, kas nende ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 5. septembril 2024 vastu soovitusel, mida seejärel arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Metamisool on pürasoolooni derivaat (anatoomilise, terapeutilise ja keemilise (ATC) klassifitseerimissüsteemi kood: N02BB02), millel on valuvaigistavad, palavikku alandavad ja spasmolüütilised omadused. Metamisooli sisaldavatel ravimitel on Euroopa Liidus müügiluba mitmes liikmesriigis ning see on näidustatud tugeva ägeda ja kroonilise valu raviks, samuti palaviku raviks, mis ei allu muule ravile.

Soomes piiras Fimea pärast agranulotsütoosi ja raske neutropeenia juhtude arvu suurenemist, millest teatati Soome ravimite kõrvaltoimete registrile aastatel 2011–2015 (20 teadet, millest kaks surmaga lõppenud), Litalgini kasutamist lühima vajaliku ajavahemikuni ja nõudis pikema kui nädalase ravi korral iganädalaste vereanalüüside tegemist. Lisaks nõuti riigis täiendavaid riskivähendusmeetmeid agranulotsütoosi riski ennetamiseks Soome patsientidel (rakendati 2017. aastal: 100 tabletti sisaldavate pakendite kasutamise lõpetamine, patsiendi hoiatuskaart, ohutusala teabekiri tervishoiutöötajatele, ravimiteabe muudatused). Vaatamata nende täiendavate riskivähendusmeetmete rakendamisele teatati uutest agranulotsütoosi ja raske neutropeenia juhtudest (12 teadet, millest kaks vajasis intensiivravi, sealhulgas intubatsiooni, ja kaheksa patsienti võeti haiglaravile). Seetõttu tugevdati 2021. aastal riiklikke meetmeid veelgi (raamiga hoiatuste lisamine välispakenditele, ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele, ohutusala teabekirja edastamine tervishoiutöötajatele ja selle riski teabe lisamine patsiendi hoiatuskaardile). Alates eespool nimetatud täiendavate tugevdatud meetmete rakendamisest 2021. aastal on Soomes teatatud seitsmest agranulotsütoosi ja raske neutropeenia juhtumist, millest üks lõppes surmaga, üks lõppes püsiva vigastusega, üks patsient vajab intensiivravi ja neli patsienti võeti haiglaravile. Nende uute juhtude põhjal leidis Litalgini (metamisool/pitofenoon) müügiloo hoidja, et selle ravimiga seotud agranulotsütoosi risk on suurem kui selle kasulikkus, ja võttis meetmed müügiloo tühistamiseks.

Võttes arvesse, et Soomes Litalginile kehtestatud riskivähendusmeetmed ei ole tõhusad ja et tõenäoliselt on tõhusaid täiendavaid riskivähendusmeetmeid raske kindlaks teha, algatas Fimea käesoleva läbivaatamise, et uurida lähemalt eespool mainitud probleeme ning nende mõju metamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed metamisooli sisaldavate ravimite agranulotsütoosi riski kohta. See hõlmas müügiloo hoidjate esitatud vastuseid, andmebaasi EudraVigilance andmeid, teaduskirjandust, sõltumatute ekspertide rühma (ajutine eksperdirühm) seisukohti, sidusrühmade seisukohti ja kolmandalt isikult saadud kirjalikku sekkumist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et käesoleva esildismenetluse raames esitatud andmed ei sea kahtluse alla metamisooli sisaldavate ravimite tõestatud efektiivsust. Seoses metamisooli sisaldavate ravimitega kaasneva agranulotsütoosi ohuga ei ole riski teadaoleva olemuse ja ulatuse muutusi, välja arvatud avaldumisajajas. Olemasolevate läbivaadatud andmete põhjal peetakse riski endiselt harvaesinevaks, kuid tuleb märkida, et teatatud esinemissagedused on eri allikates ja ka geograafiliselt väga erinevad. Metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi harva esinemist kinnitasid ajutine eksperdirühm ja konsulteeritud sidusrühmad. Nad märkisid, et on olemas ulatuslik kogemus metamisooli sisaldavate ravimitega (kooskõlas patsientide kokkupuutega), kuid selle kõrvaltoimega on vähe kogemusi. Läbivaatamise käigus selgus siiski, et agranulotsütoos võib tekkida ravi ajal mis tahes hetkel ja veidi aega pärast ravi, erinevalt varasemast oletusest, et risk suureneb peamiselt pärast nädalapikkust kokkupuudet või pikaajalise ravi korral, mida kajastab teatud metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteave.

Kokkuvõttes viitavad analüüsitud andmed sellele, et metamisooli põhjustatud agranulotsütoos esineb lühikese avaldumisaja jooksul (mediaanväärtus 7...14 päeva), ilmnedes esimesel ravinädalal vähemalt 30–50%-l läbivaadatud juhtudest. Täheldati juhtude arvu järkjärgulist vähenemist aja jooksul. Uuringus osalejatel, kes said metamisooli haiglavälises keskkonnas, täheldati pikemat avaldumisaega kui neil, kes said metamisooli statsionaarses raviasutuses. Latentsusaja täpne hinnang võib siiski olla ebatäpne agranulotsütoosi võimaliku hilise diagnoosimise ja avaldumisaja määramatuse tõttu vahelduval manustamisel. Lisaks seostati patsientide taaskokkupuudet metamisooliga lühema agranulotsütoosi avaldumisajaga. Samas teatati märkimisväärselt arvust väga lühikese latentsusajaga juhtudest, mille puhul ei olnud metamisooli varasemat kasutamist dokumenteeritud. Puuduvad piisavad andmed, et võrrelda lühiajalise ja pikaajalise kasutamise riskihinnanguid või iseloomustada riski muutumist aja jooksul. Reaktsiooni ajalise kestuse analüüs näitas ka, et pikema latentsusaja põhjuseks võib olla diagnoosi hilinemine, mis tuleneb sellest, et ei pöörduta õigeaegselt arsti poole, ja see on seotud patsientide jaoks halvamate tulemustega. Samuti täheldati, et kõrvaltoime võib tekkida pärast metamisooli kasutamise sündmusteta episoodi, mis toetab oletatavat immuunvahendatud agranulotsütoosi mehhanismi, mille korral varasem kokkupuude võib patsiente tundlikuks muuta ja põhjustada edasise kokkupuute ajal kõrvaltoime kiiret avaldumist. Peale selle võib metamisooli põhjustatud agranulotsütoos tekkida mõni aeg pärast ravi lõpetamist, mida võivad selgitada reaktsiooni potentsiaalselt põhjustavate metaboliitide farmakokineetika, granuloütide vastu suunatud immuunvastuse hilinemine, asümptomaatiline periood kuni infektsioonisümptomite ilmnemiseni või viivitused arstiabi otsimisel. Kokkuvõttes peetakse läbivaadatud andmete põhjal metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi annusest sõltumatuks idiosünkraatiliseks reaktsiooniks, mis võib tekkida mis tahes hetkel ravi ajal ja isegi vahetult pärast ravi lõpetamist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et teatud metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabes esitatud andmed näitavad, et risk suureneb pärast ühenädalast ravi või pikaajalisel kasutamisel, mida ei kinnita läbivaadatud tõendid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et see teave tuleb praeguste teadmiste põhjal välja jätta.

Riskitegurite osas puudub teaduslik mitmeteguriline analüüs, mis viitaks metamisooli kasutamisega seotud agranulotsütoosi sõltumatutele riskiteguritele. Lisaks ei kinnitanud ega kummutanud läbivaatamine oletusi etniliste erinevuste kohta vastuvõtlikkuses või kaasuvate infektsioonide rolli kohta tõsisemate tulemuste korral.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee suutis siiski kindlaks määrata metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi halva prognoosiga patsiendid. Nagu eespool kirjeldatud, eeldatakse, et metamisooli

põhjustatud agranulotsütoos on immuunvahendatud reaktsioon, mida iseloomustab ringlevate neutrofiilide hävitamine ravimite sõltuvate või ravimist tingitud antikehade või aktiveeritud T-rakkude kaudu. Immuunvahendatud reaktsioonid on raskemad ja tekivad korduval kokkupuutel kiiremini, seega on metamisooli ja sarnaste ainete, näiteks pürasoloonide (nt fenasoon, propüfenasoon, isopropüülaminofenasoon) või pürasolidiinide (nt fenüülbutasoon, oksüfenbutasoon) põhjustatud varasem agranulotsütoos nende patsientide haigusloos vastuvõetamatul riskitasemel, kui metamisooli sisaldavaid ravimeid hiljem kasutatakse. Kui agranulotsütoosi esineb patsientidel, kellel on juba luuüdi funktsiooni kahjustus või hematopoeetilise süsteemi haigused, on neil patsientidel suurem raskema agranulotsütoosi risk ja sellest tulenevalt halvem tulemus. Üldiselt on luuüdi funktsiooni kahjustusega või hematopoeetilise süsteemi haigustega patsiendid jäetud agranulotsütoosi võimalike raskemate tagajärgede suurema riski tõttu uuringutest ja seega turustamisjärgsetest uuringutest välja. Kuigi ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et teatud metamisooli sisaldavate ravimite suhtes on sarnased vastunäidustused juba olemas, järeltas komitee, et kõigi metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb lisada vastunäidustused patsientidele, kelle haigusloos on metamisooli või sarnaste ainete põhjustatud agranulotsütoos või kellel on luuüdi funktsiooni kahjustus või hematopoeetilise süsteemi haigused.

Viivitused arstiabi otsimisel pärast sümptomite ilmnemist pikendavad neutropeenias kestust ja metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi raskete tüsistuste tõenäosust. Seetõttu on äärmiselt oluline, et tervishoiutöötajad ja patsiendid oleksid teadlikud agranulotsütoosile viitavatest varajastest sümptomitest (nt palavik, külmavärinad, kurguvalu ja valulikud limaskestade muutused, eriti suus, ninas ja kurgus või suguelundite või päraku piirkonnas), sümptomite ilmnemisel ravi viivitamatu katkestamise olulisusest ja vajadusest pöörduda viivitamatult arsti poole. Kui metamisooli võetakse palaviku alandamiseks, mis võib samuti olla tekkiva agranulotsütoosi sümptom, võib püsivat või korduvat palavikku väärtalt tõlgendada ravitava seisundi sümptomina ning agranulotsütoos võib jääda märkamata. Samuti võivad antibiootikumiravi saavatel patsientidel mõned agranulotsütoosile viitavad sümptomid olla maskeeritud. Patsiente tuleks kutsuda üles olema valvsad olukordades, kus sümptomid võivad olla ravitava seisundi tõttu maskeeritud või valesti tõlgendatavad.

Tervishoiutöötajatele tuleb rõhutada, kui tähtis on teha täielik vererakkude arvu analüüs (sh leukogramm) patsientidel, kellel esinevad agranulotsütoosile viitavad sümptomid. Andmete läbivaatamise põhjal järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kuigi vereanalüüside tegemine on metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi oletatavate juhtude kinnitamiseks hädavajalik, puuduvad tõendid, mis toetaksid olemasolevate soovitude tõhusust, mille kohaselt tuleks metamisooli tarvitavatel patsientidel teha regulaarseid vereanalüüse agranulotsütoosi varajaseks avastamiseks, et vähendada metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi tüsistuste riski. Praegu peamiselt metamisooli pikema aja jooksul võtvate patsientide jaoks kehtestatud rutiinne jälgimine ei pruugi olla piisav juhtude tuvastamiseks. Selle põhjuseks on suure osa juhtude lühike latentsusaeg, neutrofiilide arvu järsk vähenemine ja metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi äkiline algus. Vähest toetust sellele meetmele tuleks kaaluda koos eespool kirjeldatud asjaoluga, et agranulotsütoos esineb harva, ja patsientide märkimisväärse kokkupuutega metamisooli sisaldavate ravimitega. Lisaks kinnitasid regulaarsete vereanalüüside tõhususe tõendite puudumist ka mõned panuse andnud sidusrühmad ning ajutine eksperdirühm, kes juhtisid tähelepanu selgete teadusandmete puudumisele sellise soovitusel toetuseks, ning mainisid rutiinse jälgimise koormust patsientidele ja tervishoiusüsteemidele. Seega järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteavet tuleb ajakohastada, et kustutada vajaduse korral kõik viited metamisooli sisaldavate ravimitega ravitavate patsientide regulaarsetele vereanalüüsidele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi minimeerimiseks juba kehtestatud meetmed on riigiti erinevad. Tunnistatakse, et need erinevused võivad kajastada erinevusi riiklike tervishoiusüsteemide vahel, mis on põhimõtteliselt liikmesriikide

otsustada. Kuigi läbivaatamise käigus arutati täiendavaid riskivähendusmeetmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et sümptomite varajane äratundmine ja ravi katkestamine nende ilmnemisel on oluline, et minimeerida metamisooli sisaldavate ravimite kasutamisega seotud agranulotsütoosi tüsistuste riski. Seda vajadust toetasid nii oma seisukohad esitanud sidusrühmad kui ka ajutise eksperdirühma eksperdid, kellega menetluse käigus konsulteeriti. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta ravimiteavet, et edastada ajakohastatud sõnumid kooskõlas praeguste teadmistega, et hõlbustada metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi kiiret äratundmist ja diagnoosimist. Tervishoiutöötajate teadlikkuse suurendamiseks lepiti kokku ka ohutusalase teabekirja edastamine tervishoiutöötajatele ja selle teavituskava.

Eespool öeldut arvestades on komitee arvamusel, et metamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on heakskiidetud näidustustel endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EC artikli 107i kohast menetlust seoses metamisooli sisaldavate ravimitega.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed metamisooli sisaldavate ravimite agranulotsütoosi riski kohta, mis hõlmasid müügiloa hoidjate esitatud vastuseid, andmebaasi EudraVigilance andmeid, teaduskirjandust, sõltumatute ekspertide rühma seisukohti, sidusrühmade seisukohti ja kolmandalt isikult saadud kirjalikku sekkumist.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et metamisooli sisaldavate ravimite tõhusus heakskiidetud näidustustel on tõendatud.
- Tuginedes pärast läbivaatamist saadud teadmistele agranulotsütoosi riski kohta, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et agranulotsütoosile viitavate sümptomite varajane äratundmine, metamisooliga toimuva ravi katkestamine ja õigeaegsed kliinilised katsed on metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi tüsistuste riski minimeerimiseks kriitilise tähtsusega.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas seega, et metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb ajakohastada kehtivaid hoiatusi kooskõlas praeguste teadmistega, et hõlbustada metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi kiiret äratundmist ja diagnoosimist.
- Läbivaadatud andmete põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et puuduvad tõendid, mis toetaksid praegust soovitusi teha patsientidele regulaarseid vereanalüüse metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi tüsistuste riski vähendamiseks. Metamisooli põhjustatud agranulotsütoos ei sõltu annusest ja võib tekkida mis tahes hetkel ravi ajal ja vahetult pärast ravi lõpetamist. Vereanalüüse tuleks teha agranulotsütoosi kahtluse korral. Seega järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteavet tuleb ajakohastada, et eemaldada viited patsientide regulaarsetele vereanalüüsidele.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka probleeme seoses metamisooli sisaldavate ravimite kasutamisega patsientidel, kelle haigusloos on metamisooli (või teiste pürasoloonide või pürasolidiinide) põhjustatud agranulotsütoos, või patsientidel, kellel on luuüdi funktsiooni kahjustus või hematopoeetilise süsteemi haigused, sest neil patsientidel on suurem agranulotsütoosi tekke risk. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et nende patsiendirühmade vastunäidustused peaksid kajastuma metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabes.

Seda arvestades on komitee arvamisel, et metamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Seega soovitab komitee muuta metamisooli sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldjäreldus

Seega on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et metamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm muuta metamisooli sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.