

Liite II

Tieteelliset päätelmät

[Jos nykyisessä valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa on vastaavia tietoja muissa kohdissa, ne on poistettava tietojen toistamisen välttämiseksi.]

Tieteelliset päätelmät

Suomessa raportoitiin edelleen agranulosoositapauksia ja vakavia neutropeniatapauksia Litalginin (metamitsoli/pitofenoni) käytön yhteydessä huolimatta vuonna 2017 käyttöön otetuista ja vuonna 2021 vahvistetuista uusista riskinminimointitoimenpiteistä. Litalgin on ainoa metamitsolia sisältävä lääke, joka on hyväksytty kyseisessä jäsenvaltiossa. Tämä vakava turvallisuusongelma, joka johtuu Suomessa käytössä olevien riskinminimointitoimenpiteiden tehottomuudesta ja vaikeudesta määrittää muita tehokkaita riskinminimointitoimenpiteitä sekä tämän kysymyksen merkityksellisyys kaikkien metamitsolia sisältävien lääkkeiden kannalta, sai Suomen toimivaltaisen viranomaisen (Fimea) esittämään huolensa metamitsolia sisältävien lääkkeiden hyöty-riskisuhteesta.

Lisäksi vuoden 2021 jälkeen ilmoitettujen tapausten perusteella Litalginin myyntiluvan haltija katsoi, että lääkevalmisteeseen liittyvä agranulosoosin riski oli sen hyötyä suurempi, ja ryhtyi toimiin, jotta sen myyntilupa peruutettaisiin.

Suomen toimivaltainen viranomainen (Fimea) käynnisti 5. kesäkuuta 2024 direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen kiireellisen unionin menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta metamitsolia sisältävien lääkkeiden hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, olisiko näiden valmisteiden myyntiluvat pidettävä voimassa, olisiko niitä muutettava tai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 5. syyskuuta 2024 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisestä arvioinnista

Metamitsoli on pyratsolonin johdannainen (anatomis-terapeuttis-kemiallinen koodi [ATC]: N02BB02), jolla on analgeettisia, kuumetta alentavia ja kouristuksia vähentäviä ominaisuuksia. Metamitsolia sisältävillä lääkevalmisteilla on myyntilupia EU:ssa useissa jäsenvaltioissa, ja ne on tarkoitettu vaikeaan akuuttiin ja krooniseen kipuun sekä kuumeeseen, johon muut hoidot eivät tehoa.

Suomessa haittavaikutusrekisteriin vuosina 2011–2015 ilmoitettujen agranulosoositapausten ja vakavien neutropeniatapausten (20 ilmoitusta, joista 2 johti kuolemaan) määrän kasvaessa Fimea rajoitti Litalginin käytön lyhimpään tarvittavaan aikaan ja vaati viikoittaista veren kuvan seuranta, jos hoito kesti yli viikon. Lisäksi kansallisesti pyydettiin muita riskinminimointitoimia agranulosoosin riskin ehkäisemiseksi suomalaisilla potilailla (toteutettu vuonna 2017: 100 tabletin pakkauksen poistaminen myynnistä, potilaskortti, terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tiedote (DHPC) ja valmistetietojen muutokset). Näiden täydentävien riskinminimointitoimenpiteiden toteuttamisesta huolimatta uusista agranulosoositapauksista ja vakavista neutropeniatapauksista tehtiin ilmoituksia (12 ilmoitusta, joista kahdessa tarvittiin tehohoitoa, kuten intubaatiota, ja kahdeksan potilasta joutui sairaalahoitoon). Siksi kansallisia toimenpiteitä vahvistettiin edelleen vuonna 2021 (kehystettyjen varoitusten lisääminen ulkopakkauksiin, valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen, terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettujen tiedotteiden lähettäminen ja tätä riskiä koskevien tietojen lisääminen potilaskorttiin). Sen jälkeen, kun edellä mainitut tiukennetut lisätoimenpiteet pantiin vuonna 2021 täytäntöön, Suomessa on raportoitu seitsemän agranulosoositapausta ja vakavaa neutropeniatapausta, joista yksi oli kuolemaan johtava, yksi johti pysyviin vammoihin, yksi potilas tarvitsi tehohoitoa ja neljä potilasta joutui sairaalahoitoon. Näiden uusien tapausten perusteella Litalginin (metamitsoli/pitofenoni) myyntiluvan haltija katsoi, että tähän lääkevalmisteeseen liittyvä agranulosoosin riski oli sen hyötyä suurempi, ja ryhtyi toimiin, jotta sen myyntilupa peruutettaisiin.

Koska Suomessa käytössä olevat Litalginia koskevat riskinminimointitoimenpiteet eivät ole olleet tehokkaita ja koska muita todennäköisesti tehokkaita riskinminimointitoimenpiteitä on vaikea

määrittää, Fimea käynnisti tämän arvioinnin, jotta edellä mainittuja huolenaiheita ja niiden vaikutusta metamitsolia sisältävien lääkkeiden hyöty-riskisuhteeseen tutkitaan tarkemmin.

PRAC tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja metamitsolia sisältävien lääkkeiden agranulosoosiriskistä. Tähän sisältyivät myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset, EudraVigilance-tietokannasta saadut tiedot, tieteellinen kirjallisuus, riippumattomien asiantuntijoiden ryhmän (ad-hoc-asiantuntijaryhmä) esittämät näkemykset, sidosryhmien toimittamat tiedot ja kolmannelta osapuolelta saadut kirjalliset huomautukset.

PRAC katsoi, että tämän lausuntomenettelyn yhteydessä saataville annetut tiedot eivät kyseenalaista metamitsolia sisältävien lääkkeiden todettua tehoa. Metamitsolia sisältäviin lääkkeisiin liittyvän agranulosoosiriskin osalta riskin tunnettu luonne ja suuruus eivät ole muuttuneet, lukuun ottamatta haittavaikutukseen ilmaantumiseen kulunutta aikaa. Arvioitujen saatavissa olevien tietojen perusteella riskiä pidetään edelleen harvinaisena, mutta on huomattava, että ilmoitetut tapaukset vaihtelevat suuresti eri lähteiden välillä ja maantieteellisesti. Metamitsolin aiheuttaman agranulosoosin (MIA) harvinaisuus vahvistettiin ad hoc -asiantuntijaryhmän ja kuultujen sidosryhmien huomautuksissa. Ne totesivat, että metamitsolia sisältävistä lääkkeistä on yleisesti ottaen runsaasti kokemusta (potilasaltistuksen mukaisesti), mutta tästä haittavaikutuksesta on vain vähän kokemusta. Tarkastelun aikana kävi kuitenkin selväksi, että agranulosoosia voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana ja pian sen jälkeen, toisin kuin aiemmassa oletuksessa, jonka mukaan riski kasvaa pääasiassa viikon altistuksen jälkeen tai pitkäaikaishoidossa, mikä näkyy joidenkin metamitsolia sisältävien lääkkeiden valmistetiedoissa.

Kaiken kaikkiaan arvioidut tiedot osoittavat, että MIA ilmaantuu lyhyessä ajassa (mediaani 7–14 päivää), ja se ilmeni ensimmäisellä hoitoviikolla vähintään 30–50 prosentissa tarkastelluista tapauksista. Tapausten määrän havaittiin vähentyneen vähitellen ajan mittaan. Potilailla, jotka saivat metamitsolia avohoidossa, havaittiin kuluvan pidempiä aikoja haittavaikutusten ilmaantumishetkeen sairaalahoitoon verrattuna. Viiveen tarkka arviointi voi kuitenkin olla epätarkka, koska agranulosoosin diagnosointi saattaa viivästyä ja haittavaikutusten ilmaantumiseen kuluneen ajan määrittämiseen liittyy epävarmuutta epäsäännöllisen annon yhteydessä. Lisäksi potilaiden uudelleenaltistukseen metamitsolille liittyi agranulosoosin lyhyempiä ilmaantumisaikoja. Huomattava osa tapauksista, joissa viive oli hyvin lyhyt, ilmoitettiin kuitenkin ilman dokumentoituja tietoja metamitsolin aiemmasta käytöstä. Saatavilla ei ole riittäviä tietoja, joiden perusteella voitaisiin verrata lyhytaikaisen ja pitkäaikaisen käytön riskiarvioita tai kuvata, miten riski muuttuu ajan mittaan. Reaktion ajallisesta jakautumisesta tehty analyysi osoitti myös, että viiveet voivat johtua diagnoosin viivästyisestä, kun hoitoon ei ole hakeuduttu ajoissa, ja että viiveet voivat johtaa huonompiin hoitotuloksiin. Lisäksi havaittiin, että haittavaikutus voi ilmetä haittavaikutuksettomien metamitsolin käyttöjaksojen jälkeen, mikä tukee oletettua immuunivälitteisen agranulosoosin mekanismia, jossa aiemmat altistukset voivat herkistää potilaita ja johtaa haittavaikutuksen nopeaan alkamiseen seuraavan altistuksen aikana. Lisäksi MIA voidaan todeta jonkin aikaa hoidon keskeyttämisen jälkeen, mikä voi johtua haittavaikutuksen mahdollisesti aiheuttavien aineenvaihduntatuotteiden farmakokinetiikasta, granulosoosin kohdistuvan immuunivasteen viiveestä, oireettomasta ajasta infektion oireiden ilmaantumiseen asti tai hoitoon hakeutumisen viivästyisestä. Näin ollen MIA:n katsotaan arvioitujen tietojen perusteella olevan annoksesta riippumaton idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana ja jopa pian hoidon lopettamisen jälkeen. PRAC totesi, että joidenkin metamitsolia sisältävien lääkkeiden valmistetiedoissa annetut tiedot osoittavat, että riski kasvaa yhden hoitoviikon jälkeen tai pitkäaikaisessa käytössä. Tarkastellussa tutkimuksessa näytössä ei ollut viitteitä tästä. PRAC katsoi, että nämä tiedot on poistettava nykyisen tietämyksen mukaisesti.

Riskitekijöiden osalta ei ole olemassa tieteellistä monitekijäanalyysiä, joka viittaisi metamitsolin käyttöön liittyviin riippumattomiin agranulosoosin riskitekijöihin. Arvioinnissa ei myöskään voitu

vahvistaa eikä kumota oletuksia etnisistä eroista herkkyydessä tai taustalla olevien infektioiden roolista vakavissa lopputuloksissa.

PRAC pystyi kuitenkin tunnistamaan potilaat, joilla on huono MIA-ennuste. Kuten edellä on kuvattu, MIA:n oletetaan olevan immuunivälitteinen reaktio, jolle on ominaista verenkierrossa olevien neutrofiilien tuhoutuminen lääkeriippuvaisten tai lääkkeen aiheuttamien vasta-aineiden tai aktivoituneiden T-solujen kautta. Immuunivälitteiset reaktiot ovat vakavampia ja kehittyvät nopeammin uudelleenaltistumisen yhteydessä, joten aiempi metamitsolin ja samankaltaisten aineiden, kuten pyratsolonien (esim. fenatsoni, propyfenatsoni, isopropyyliminofenatsoni) tai pyratsolidiinien (esim. fenyylibutatsoni, oksifenibutatsoni) aiheuttama aikaisempi agranulosytoosi asettaa nämä potilaat kohtuuttomaan riskiin, jos metamitsolia sisältäviä lääkevalmisteita käytetään myöhemmin. Samoin jos agranulosytoosia esiintyy potilailla, joilla on jo ennestään heikentynyt luuytimen toiminta tai hematopoieettisen järjestelmän sairaus, näillä potilailla on suurempi vaikean agranulosytoosin riski ja siten huonompi hoitotulos. Yleisesti ottaen potilaat, joiden luuytimen toiminta on heikentynyt tai joilla on hematopoieettisen järjestelmän sairauksia, on jätetty tutkimusten ulkopuolelle, koska agranulosytoosin vaikeiden seurausten riski voi olla suurempi, ja näin ollen heidät on jätetty ulkopuolelle myös markkinoille saattamisen jälkeisistä tutkimuksista. PRAC totesi, että joidenkin metamitsolia sisältävien lääkkeiden osalta on jo olemassa samankaltaisia vasta-aiheita, mutta totesi, että kaikkien metamitsolia sisältävien lääkkeiden valmistetietoihin olisi lisättävä vasta-aiheet potilaille, joilla on aiemmin ollut metamitsolin tai vastaavien aineiden aiheuttama agranulosytoosi tai joilla on luuytimen toimintahäiriö tai hematopoieettisen järjestelmän sairaus.

Oireiden ilmaantumisen jälkeiset viivästyksiset hoitoon hakeutumisessa pidentävät neutropenian kestoa ja MIA:n vakavien komplikaatioiden todennäköisyyttä. Siksi on erittäin tärkeää, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat ovat tietoisia agranulosytoosiin viittaavista varhaisista oireista (esim. kuume, vilunväristykset, kurkkukipu ja kivuliaat limakalvomuutokset erityisesti suussa, nenässä ja kurkussa tai sukupuolielinten tai peräaukon alueella), tarpeesta lopettaa lääkkeen käyttö välittömästi tällaisten oireiden ilmetessä sekä tarpeesta hakeutua hoitoon mahdollisimman pian ilman viivyttelyä. Jos metamitsolia otetaan kuumeeseen, joka voi olla myös alkavan agranulosytoosin oire, jatkuva tai toistuva kuume voidaan virheellisesti tulkita hoidetun tilan oireeksi ja agranulosytoosi voi jäädä huomaamatta. Vastaavasti jotkin agranulosytoosiin viittaavat oireet saattavat myös peittyä antibioottihoitoa saavilla potilailla. Potilaita on kehoitettava tarkkaavaisuuteen tilanteissa, joissa oireet voivat peittyä tai niiden voidaan virheellisesti tulkita johtuvan hoidettavasta sairaudesta.

Terveydenhoitoalan ammattilaisille on korostettava, että täydellisen veren kuvan (mukaan lukien erittelylaskenta) tutkiminen on erittäin tärkeää potilailla, joilla on agranulosytoosiin viittaavia oireita. PRAC totesi tietojen tarkastelun perusteella, että vaikka verenkuvatutkimukset ovat olennaisen tärkeitä epäiltyjen MIA-tapausten vahvistamiseksi, ei ole näyttöä siitä, että nykyiset suositukset, jotka koskevat veren kuvan säännöllistä seurantaa metamitsolia käyttävillä potilailla, jotta agranulosytoosi voitaisiin havaita varhaisessa vaiheessa MIA-komplikaatioiden riskin pienentämiseksi, olisivat tehokkaita. Tällä hetkellä käytössä olevassa rutiiniseurannassa, joka koskee pääasiassa metamitsolia pitkäaikaisesti käyttäviä potilaita, ei välttämättä pystytäkään havaitsemaan tapauksia riittävästi. Tämä johtuu lyhyestä viiveestä merkittävässä osassa tapauksia, neutrofiilien määrän jyrkästä vähenemisestä ja MIA:n äkillisestä alkamisesta. Tämän toimenpiteen tuen puutetta olisi tarkasteltava yhdessä kuvattujen agranulosytoosin harvinaisuuden kanssa ja yhdistettynä potilaiden merkittävään altistumiseen metamitsolia sisältäville lääkkeille. Lisäksi joidenkin lausunnon antaneiden sidosryhmien ja tilapäisen asiantuntijaryhmän edustajat vahvistivat, että rutiininomaisen veren kuvan seurannan tehokkuudesta ei ole näyttöä. Ne korostivat selkeiden tieteellisten tietojen puutetta tällaisen suosituksen tueksi ja mainitsivat rutiininomaisesta seurannasta potilaille ja terveydenhuoltojärjestelmille aiheutuvan rasitteen. Näin ollen PRAC katsoi, että valmistetietoja on päivitettävä siten, että niistä poistetaan

tarvittaessa kaikki viittaukset metamitsolia sisältävillä lääkevalmisteilla hoidettujen potilaiden säännölliseen verenkuvan seurantaan.

PRAC totesi, että MIA:n minimoimiseksi jo käytössä olevissa toimenpiteissä on kansallisia eroja. On havaittu, että nämä erot voivat heijastaa kansallisten terveydenhuoltojärjestelmien välisiä eroja, jotka kuuluvat periaatteessa jäsenvaltioiden toimivaltaan. Arvioinnin aikana keskusteltiin muista riskinminimointitoimenpiteistä, mutta PRAC katsoi, että oireiden varhainen tunnistaminen ja hoidon keskeyttäminen niiden esiintyessä on ratkaisevan tärkeää metamitsolia sisältävien lääkkeiden käyttöön liittyvien agranulosytoosin komplikaatioiden riskin minimoimiseksi. Tätä tarvetta tukivat sidosryhmät, jotka esittivät näkemyksensä, sekä menettelyn aikana kuullut asiantuntijaryhmän asiantuntijat. Siksi PRAC suositteli muutoksia valmistetietoihin siten, että ajantasaistetut viestit sisällytetään nykyisen tietämyksen mukaisesti helpottamaan MIA:n nopeaa tunnistamista ja diagnosointia. Terveydenhuollon ammattilaisten tietoisuuden lisäämiseksi sovittiin myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tiedotteesta ja sen viestintäsuunnitelmasta.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että metamitsolia sisältävien lääkkeiden hyöty-riskisuhde sen sallituissa käyttöaiheissa on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti metamitsolia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisesti.
- PRAC tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja metamitsolia sisältävien lääkkeiden agranulosytoosiriskistä. Tähän sisältyi myyntiluvan haltijoiden toimittamia vastauksia, EudraVigilancen tietoja, tieteellistä kirjallisuutta, riippumattomien asiantuntijoiden ryhmän esittämiä näkemyksiä, sidosryhmien kannanottoja ja kolmannelta osapuolelta saatuja kirjallisia puheenvuoroja.
- PRAC pani merkille metamitsolia sisältävien lääkkeiden todetun tehon niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa.
- PRAC katsoi arvioinnin jälkeen vakiintunutta agranulosytoosin riskiä koskevien nykyisten tietojen perusteella, että agranulosytoosiin viittaavien oireiden varhainen tunnistaminen, metamitsolihoitoon keskeyttäminen ja pikainen kliininen testaus ovat ratkaisevan tärkeitä, jotta metamitsolin aiheuttaman agranulosytoosin komplikaatioiden riski voidaan minimoida.
- Sen vuoksi PRAC totesi, että metamitsolia sisältävien lääkkeiden valmistetiedoissa olevat varoitukset on saatettava ajan tasalle nykyisen tietämyksen mukaisesti, jotta metamitsolin aiheuttaman agranulosytoosin nopea tunnistaminen ja diagnosointi olisi helpompaa.
- PRAC totesi tarkasteltujen tietojen perusteella, ettei ole näyttöä nykyisten suositusten tueksi, jotka koskevat säännöllistä verenkuvan seuranta potilailla metamitsolin aiheuttaman agranulosytoosin komplikaatioiden riskin pienentämiseksi. Metamitsolin aiheuttama agranulosytoosi ei ole annosriippuvainen, ja sitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana ja pian hoidon keskeyttämisen jälkeen. Verenkuvan seuranta olisi suoritettava epäillyissä agranulosytoositapauksissa. Näin ollen PRAC katsoi, että valmistetietoja on päivitettävä siten, että niistä poistetaan viittaukset potilaiden säännölliseen verenkuvan seurantaan.
- PRAC totesi myös, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyy huolenaiheita potilailla, joiden sairaushistoriassa on metamitsolin (tai muiden pyratsolonien tai

pyratsolidiinien) aiheuttamaa agranulosytoosia, tai potilailla, joilla on heikentynyt luuytimen toiminta tai hematopoieettisen järjestelmän sairauksia, koska näillä potilailla on suurentunut agranulosytoosin kehittymisen riski. PRAC totesi, että näiden potilasryhmien vasta-aiheet olisi otettava huomioon metamitsolia sisältävien lääkkeiden valmistetiedoissa.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde pysyy suotuisana, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

CMDh:n lausunto

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Yleiset päätelmät

Lääkevalmistekomitea katsoo, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen CMDh suosittelee, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.