

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Ako postojeći sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku sadrže odgovarajuće informacije u bilo kojem drugom dijelu, trebalo bi ih izbrisati kako bi se izbjeglo ponavljanje informacija.

Znanstveni zaključci

Slučajevi agranulocitoze i ozbiljne neutropenije i dalje su prijavljivani u Finskoj za jedini lijek koji sadrži metamizol odobren u toj državi članici (Litalgin (metamizol/pitofenon)), unatoč dodatnim mjerama za minimizaciju rizika uvedenih 2017., dodatno proširenih 2021. Zbog te ozbiljne zabrinutosti u pogledu sigurnosti i s obzirom na nedovoljnu učinkovitost mjera za minimizaciju rizika koje su na snazi u Finskoj te poteškoća u utvrđivanju dodatnih mjera minimizacije rizika koje bi vjerojatno bile učinkovite, kao i relevantnosti tog pitanja za sve lijekove koji sadrže metamizol, finsko nacionalno nadležno tijelo (Fimea) izrazilo je zabrinutost u pogledu omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže metamizol.

Nadalje, na temelju slučajeva prijavljenih nakon 2021. nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Litalgin smatrao je da rizici od agranulocitoze povezani s tim lijekom nadmašuju njegove koristi te je poduzeo mjere za povlačenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Finsko nacionalno nadležno tijelo (Fimea) pokrenulo je 5. lipnja 2024. hitan postupak u EU-u u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ te je od Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) zatražilo procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metamizol te izdavanje preporuke o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova zadržati, izmijeniti, privremeno povući ili ukinuti.

PRAC je 5. rujna 2024. donio preporuku koju je zatim razmotrio CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Metamizol je derivat pirazolona (anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija [ATK]: N02BB02) s analgetskim, antipiretičkim i spazmolitičkim svojstvima. Lijekovi koji sadrže metamizol odobreni su u nekoliko država članica EU-a i indicirani su za liječenje teške akutne i kronične boli, kao i za vrućicu koja ne odgovara na druge terapije.

Nakon sve većeg broja slučajeva agranulocitoze i ozbiljne neutropenije prijavljenih u Finskoj u finski registar nuspojava između 2011. i 2015. (20 prijava, od kojih su dvije sa smrtnim ishodom), Fimea je ograničila primjenu lijeka Litalgin na najkraće potrebno razdoblje i zatražila tjedni nalaz krvne slike u slučaju liječenja duljeg od tjedan dana. Nadalje, na nacionalnoj razini zatražene su dodatne mjere minimizacije rizika kako bi se spriječio rizik od agranulocitoze u finskih bolesnika (uvedene mjere 2017. uključuju povlačenje pakiranja od 100 tableta, kartice s upozorenjima za bolesnike, izravne obavijesti zdravstvenim radnicima (DHPC) i izmjene informacija o lijeku). Unatoč provedbi tih dodatnih mjera minimizacije rizika, prijavljeni su novi slučajevi agranulocitoze i ozbiljne neutropenije (12 prijava, od kojih su dvije osobe trebale intenzivnu njegu, uključujući intubaciju, a osmero je bolesnika hospitalizirano radi liječenja). Stoga su nacionalne mjere dodatno ojačane 2021. (dodavanjem uokvirenih upozorenja na vanjsko pakiranje, u sažetku opisa svojstava lijeka i u uputu o lijeku, slanjem izravne obavijesti zdravstvenim radnicima (DHPC) i dodavanjem informacija o tom riziku na karticu s upozorenjima za bolesnike). Od provedbe prethodno navedenih pojačanih dodatnih mjera 2021. u Finskoj je prijavljeno sedam slučajeva agranulocitoze i ozbiljne neutropenije, od kojih je jedan imao smrtni ishod, jedan je doveo do trajne ozljede, jedan bolesnik trebao je intenzivnu njegu, a četiri bolesnika hospitalizirana su radi liječenja. Na temelju tih novih slučajeva nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Litalgin (metamizol/pitofenon) smatrao je da rizici od agranulocitoze povezane s ovim lijekom nadmašuju njegove koristi te je poduzeo mjere za povlačenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

S obzirom na nedovoljnu učinkovitost mjera minimizacije rizika koje su na snazi u Finskoj za Litalgin i poteškoća u utvrđivanju dodatnih mjera minimizacije rizika koje bi mogle biti učinkovite, Fimea je

pokrenula ovaj pregled kako bi se dodatno istražili prethodno navedeni razlozi za zabrinutost i njihov utjecaj na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metamizol.

PRAC je pregledao sve dostupne podatke u vezi s rizikom od agranulocitoze za lijekove koji sadrže metamizol. To je uključivalo odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, podatke iz sustava EudraVigilance, znanstvenu literaturu, stajališta koja je iznijela skupina neovisnih stručnjaka (*ad hoc* stručna skupina (AHEG)), podneske dionika i pisanu intervenciju koju je primila od treće strane.

PRAC je smatrao da podatci dostupni u okviru ovog postupka upućivanja ne dovode u pitanje utvrđenu djelotvornost lijekova koji sadrže metamizol. S obzirom na rizik od agranulocitoze povezan s lijekovima koji sadrže metamizol, nema promjene poznate prirode i opsega rizika, osim vremena do razvoja simptoma (TTO). Na temelju dostupnih pregledanih podataka rizik se i dalje smatra rijetkim, dok se napominje da se prijavljeni slučajevi uvelike razlikuju među različitim izvorima te u različitim geografskim područjima. Rijetkost agranulocitoze izazvane metamizolom (MIA) potvrđena je u mišljenjima koje su podijelili skupina AHEG i dionici s kojima se savjetovalo. Naveli su da općenito postoji opsežno iskustvo s lijekovima koji sadrže metamizol (u skladu s izloženošću bolesnika), ali samo ograničeno iskustvo s tom nuspojavom lijeka. Međutim, tijekom pregleda postalo je jasno da se agranulocitoza može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja i ubrzo nakon toga, za razliku od prethodne pretpostavke da se rizik uglavnom povećava nakon tjedan dana izloženosti ili dugoročnog liječenja, što se odražava u informacijama o lijeku za neke lijekove koji sadrže metamizol.

Ukupno gledajući, pregledani podatci ukazuju na to da se MIA javlja unutar kratkog TTO-a (medijan od 7 – 14 dana). U prvom tjednu liječenja javlja se u najmanje 30 – 50 % pregledanih slučajeva. Uočeno je postupno smanjenje broja slučajeva tijekom vremena. Dulji TTO opažen je kod ispitanika koji su primali metamizol u ambulantnom okruženju u usporedbi s bolničkim okruženjem. Međutim, precizna procjena latencije može biti netočna zbog moguće zakašnjele dijagnoze agranulocitoze i neizvjesnosti pri utvrđivanju TTO-ova u slučajevima nekontinuirane primjene. Nadalje, ponovna izloženost bolesnika metamizolu bila je povezana s kraćim TTO-ovima za agranulocitozu. Bez obzira na to, znatan udio slučajeva s vrlo kratkim razdobljem latentnosti prijavljen je bez dokumentirane prethodne primjene metamizola. Nisu dostupni odgovarajući podatci za usporedbu procjene rizika od kratkoročne primjene u odnosu na dugoročnu primjenu ili karakterizaciju načina na koji se rizik mijenja tijekom vremena. Analiza vremenskog tijeka reakcije pokazala je i da dulja latentnost može biti posljedica kasnije dijagnoze zbog netraženja liječničke pomoći na vrijeme te da je povezana s lošijim ishodima bolesnika. Također je uočeno da bi se nuspojava mogla pojaviti nakon epizoda primjene metamizola bez nuspojava, što govori u prilog pretpostavljenom mehanizmu imunoposredovane agranulocitoze u kojem prethodna izloženost može senzibilizirati bolesnike i dovesti do brzog razvoja simptoma tijekom daljnje izloženosti. Osim toga, MIA se neko vrijeme može otkriti nakon prekida liječenja, što se može objasniti farmakokinetikom metabolita potencijalno odgovornih za reakciju, odgodom imunosnog odgovora usmjerenog protiv granulocita, asimptomatskim razdobljem do pojave simptoma infekcije ili kašnjenjem u traženju medicinske skrbi. Zaključno, na temelju pregledanih podataka MIA se smatra idiosinkratskom reakcijom koja ne ovisi o doziranju, koja se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom terapije, pa čak i ubrzo nakon prekida liječenja. PRAC je primijetio da postojeće informacije navedene u informacijama o lijeku za neke lijekove koji sadrže metamizol upućuju na to da se rizik povećava nakon jednog tjedna liječenja ili nakon dugotrajne primjene, što nije potkrijepljeno pregledanim dokazima. PRAC smatra da bi te informacije trebalo ukloniti u skladu s postojećim saznanjima.

U pogledu čimbenika rizika, nedostaje znanstvena multifaktorska analiza koja upućuje na neovisne čimbenike rizika za agranulocitozu povezanu s primjenom metamizola. Osim toga, preispitivanjem se nisu mogle potvrditi ni osporiti pretpostavke o etničkim razlikama u osjetljivosti ili ulozi sekundarnih infekcija u ozbiljnijim ishodima.

Međutim, PRAC je mogao identificirati bolesnike sa slabom prognozom razvoja MIA-e. Kako je prethodno opisano, pretpostavlja se da je MIA imunosno posredovana reakcija koju karakterizira uništavanje cirkulirajućih neutrofila putem protutijela ovisnih o lijekovima ili induciranih lijekovima odnosno aktiviranih T-stanica. Prethodne reakcije posredovane imunosnim sustavom teže su i brže se razvijaju nakon ponovne izloženosti, stoga se prethodnom agranulocitozom uzrokovanom metamizolom i sličnim tvarima kao što su pirazoloni (npr. fenazon, propifenazon, izopropilaminofenazon) ili pirazolidini (npr. fenilbutazon, oksifenbutazon) te bolesnike izlaže neprihvatljivoj razini rizika ako se lijekovi koji sadrže metamizol naknadno primjenjuju. Nadalje, ako se agranulocitoza pojavi u bolesnika s već oštećenom funkcijom koštane srži ili bolestima hematopoetskog sustava, ti su bolesnici izloženi većem riziku od teže agranulocitoze i posljedično pogoršanja ishoda. Općenito su bolesnici s oštećenom funkcijom koštane srži ili bolestima hematopoetskog sustava isključeni iz ispitivanja zbog potencijalno većeg rizika od težih ishoda agranulocitoze, te posljedično iz ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet. Napominjući da slične kontraindikacije već postoje za neke lijekove koji sadrže metamizol, PRAC je zaključio da kontraindikacije za bolesnike s prethodnom agranulocitozom uzrokovanom metamizolom ili sličnim tvarima u povijesti bolesti ili s prisutnom narušenom funkcijom koštane srži odnosno bolestima hematopoetskog sustava treba dodati informacijama o lijeku za sve lijekove koji sadrže metamizol.

Kasno traženje medicinske pomoći nakon pojave simptoma produžuju trajanje neutropenije i vjerojatnost od teških komplikacija MIA-e. Stoga je ključno da su zdravstveni radnici i bolesnici svjesni ranih simptoma koji upućuju na agranulocitozu (npr. vrućica, zimica, grlobolja i bolne promjene sluznice, posebno u ustima, nosu i grlu ili u području genitalija ili anusa), važnosti neposrednog prekida liječenja ako se takvi simptomi pojave i potrebe za medicinskom skrbi što je prije moguće. Ako se metamizol uzima zbog vrućice koja može biti i simptom nastale agranulocitoze, perzistentna ili ponavljajuća vrućica može se pogrešno protumačiti kao simptom liječenog stanja, a agranulocitoza može proći nezapaženo. Slično tome, neki simptomi koji upućuju na agranulocitozu mogu biti prikriveni i u bolesnika koji primaju antibiotsku terapiju. Bolesnicima treba skrenuti pozornost na oprez u situacijama u kojima simptomi mogu biti prikriveni ili pogrešno protumačeni kao simptomi bolesti koju se liječi.

Zdravstveni radnici trebaju naglasiti važnost dobivanja potpune krvne slike (uključujući diferencijalnu krvnu sliku) u bolesnika sa simptomima koji upućuju na agranulocitozu. Na temelju pregleda podataka PRAC je zaključio da, iako su nalazi krvne slike ključni za potvrđivanje slučajeva MIA-e na koju se sumnja, ne postoje dokazi koji bi potkrijepili djelotvornost postojećih preporuka za redovito praćenje krvne slike u bolesnika koji uzimaju metamizol s ciljem ranog otkrivanja agranulocitoze kako bi se smanjio rizik od komplikacija razvoja MIA-e. Rutinsko praćenje koje se trenutačno provodi uglavnom za bolesnike koji uzimaju metamizol dugoročno možda neće na odgovarajući način otkriti slučajeve razvoja MIA-e. Razlog tomu je kratko razdoblje latentnosti u znatnom broju slučajeva, naglo smanjenje broja neutrofila i nagli porast slučajeva MIA-e. Nedostatak potpore ovoj mjeri trebalo bi razmotriti zajedno s opisanom rijetkošću agranulocitoze i u kombinaciji sa značajnom izloženosti bolesnika lijekovima koji sadrže metamizol. Nadalje, nedostatak dokaza o učinkovitosti rutinskog praćenja krvne slike potvrdile su i neke skupine dionika koje su dostavile informacije te skupina AHEG, koja je istaknula nedostatak jasnih znanstvenih podataka kojima bi se potkrijepila takva preporuka te opterećenje od rutinskog praćenja za bolesnike i zdravstvene sustave. Stoga je PRAC zaključio da bi informacije o lijeku prema potrebi trebalo ažurirati kako bi se uklonila sva upućivanja na redovito praćenje krvne slike bolesnika na terapiji lijekovima koji sadrže metamizol.

PRAC je napomenuo da postoje razlike na nacionalnoj razini u pogledu mjera koje su već na snazi za minimizaciju rizika od MIA-e na najmanju moguću mjeru. Prepoznato je da te razlike mogu biti odraz razlika između nacionalnih zdravstvenih sustava, koji su u načelu u nadležnosti države članice. Iako se tijekom pregleda raspravljalo o dodatnim mjerama minimizacije rizika, PRAC je smatrao da je rano

prepoznavanje simptoma i prekid liječenja nakon njihove pojave ključno za smanjenje rizika od komplikacija agranulocitoze povezanih s primjenom lijekova koji sadrže metamizol. Tu su potrebu podržali dionici koji su iznijeli svoja stajališta, kao i stručna skupina AHEG s kojima se savjetovalo tijekom postupka. Stoga je PRAC preporučio izmjene informacija o lijeku kako bi se prenijele ažurirane poruke u skladu s postojećim saznanjima i olakšalo brzo prepoznavanje i dijagnosticiranje MIA-e. Kako bi se dodatno upozorilo zdravstvene radnike, dogovoreno je i slanje izravne obavijesti zdravstvenim radnicima (DHPC), zajedno s pripadajućim komunikacijskim planom.

S obzirom na navedeno Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metamizol u odobrenim indikacijama ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu preporučene izmjene.

Razlozi za preporuku PRAC-a

budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže metamizol.
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke u vezi s rizikom od agranulocitoze za lijekove koji sadrže metamizol. To je uključivalo odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, podatke iz sustava EudraVigilance, znanstvenu literaturu, stajališta koja je iznijela skupina neovisnih stručnjaka, podneske dionika i pisanu intervenciju koju je primio od treće strane.
- PRAC je primijetio utvrđenu djelotvornost lijekova koji sadrže metamizol u odobrenim indikacijama.
- PRAC je na temelju postojećih saznanja o utvrđenom riziku od agranulocitoze nakon pregleda zaključio da su rano prepoznavanje simptoma koji upućuju na agranulocitozu, prekid liječenja metamizolom i brzo kliničko ispitivanje ključni za smanjenje rizika od komplikacija agranulocitoze izazvane metamizolom.
- Stoga je PRAC zaključio da je postojeća upozorenja u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže metamizol potrebno ažurirati u skladu s postojećim saznanjima kako bi se olakšalo brzo prepoznavanje i dijagnosticiranje agranulocitoze izazvane metamizolom.
- Na temelju pregledanih podataka PRAC je zaključio da nema dokaza kojima bi se potkrijepila učinkovitost postojećih preporuka za redovito praćenje krvne slike u bolesnika za smanjenje rizika od komplikacija agranulocitoze izazvanih metamizolom. Agranulocitoza izazvana metamizolom ne ovisi o dozi te se može javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja i ubrzo nakon prekida liječenja. Praćenje krvne slike potrebno je uvesti u slučaju sumnje na agranulocitozu. PRAC je stoga zaključio da bi informacije o lijeku trebalo ažurirati kako bi se uklonila upućivanja na redovito praćenje krvne slike bolesnika.
- PRAC je također napomenuo da postoje razlozi za zabrinutost u pogledu primjene lijekova koji sadrže metamizol u bolesnika s prethodnom agranulocitozom uzrokovanom metamizolom (ili drugim pirazonolima ili pirazolidinima) u njihovoj povijesti bolesti ili u bolesnika s postojećom oštećenom funkcijom koštane srži ili bolestima hematopoetskog sustava jer su ti bolesnici izloženi povećanom riziku od razvoja agranulocitoze. PRAC je zaključio da kontraindikacije u tim skupinama bolesnika trebaju biti navedene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže metamizol.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metamizol ostaje nepromijenjen pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.

Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže metamizol.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metamizol ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

CMDh stoga preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže metamizol.