

II. melléklet

Tudományos következtetések

[Amennyiben a jelenlegi alkalmazási előírás és betegtájékoztató bármely más részében tartalmaz ennek megfelelő információt, azt az ismételt tájékoztatás elkerülése érdekében törölni kell.]

Tudományos következtetések

Agranulocytosis és súlyos neutropenia eseteiről Finnországban továbbra is beszámoltak az ebben a tagállamban engedélyezett egyetlen metamizolt tartalmazó gyógyszerrel (Litaglin (metamizol/pitofenon)) kapcsolatban, a 2017-ben bevezetett, majd 2021-ben tovább szigorított kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések ellenére. Ez a súlyos biztonságossági aggály, a Finnországban érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságával és a valószínűleg hatékony, további kockázatminimalizáló intézkedések azonosításának nehézségével, valamint e problémának az összes metamizolt tartalmazó gyógyszerre való relevanciájával összefüggésben, azt eredményezte, hogy a finn nemzeti illetékes hatóság (Fimea) aggályokat vetett fel a metamizolt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljával kapcsolatban.

Továbbá a 2021 után jelentett esetek alapján a Litalgin forgalombahozatali engedélyének jogosultja úgy ítélte meg, hogy az agranulocytosis gyógyszerrel összefüggő kockázata meghaladta a gyógyszer előnyeit, és lépéseket tett a forgalombahozatali engedély visszavonása érdekében.

2024. június 5-én a finn nemzeti illetékes hatóság (Fimea) sürgős uniós eljárást kezdeményezett a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke alapján, és felkérte a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságot (PRAC), hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a metamizolt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy ezen készítmények forgalombahozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC 2024. szeptember 5-én fogadta el ajánlását, amelyet a CMDh a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének megfelelően megvizsgált.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A metamizol egy pirazon-származék (anatómiai gyógyászati kémiai [ATC] kód: N02BB02), fájdalomcsillapító, lázcsillapító és görcsoldó tulajdonságokkal. Metamizolt tartalmazó gyógyszereket számos uniós tagállamban engedélyeztek súlyos akut és krónikus fájdalom, valamint más kezelésekre nem reagáló láz kezelésére.

Finnországban a finn gyógyszer mellékhatás- (ADR) nyilvántartáshoz 2011 és 2015 között bejelentett, egyre több agranulocytosis és súlyos neutropeniás esetet (20 bejelentés, amelyek közül 2 halálos kimenetelű eset) követően a Fimea a szükséges legrövidebb időtartamra korlátozta a Litalgin alkalmazását, és egy hétnél hosszabb kezelés esetén heti vérképpenőrzést szorgalmazott. Ezenfelül nemzeti szinten további kockázatminimalizáló intézkedéseket kértek az agranulocytosis kockázatának megelőzésére finn betegeknél (2017-ben bevezetve: a 100 db tablettát tartalmazó csomagok forgalmazásának leállítása, betegfigyelmeztető kártya, egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás (DHPC), kísérőiratok módosítása). E kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések végrehajtása ellenére az agranulocytosis és a súlyos neutropenia újabb eseteiről számoltak be (12 bejelentés, ebből két esetben a betegnek intubálást is magában foglaló intenzív ellátásra volt szüksége, 8 beteget pedig kezelés céljából tartottak kórházban). Ennek következtében 2021-ben a nemzeti intézkedéseket tovább fokozták (a külső csomagoláson, az alkalmazási előírásban és a beteg tájékoztatóban bekeretezett figyelmeztetéseket tüntettek fel, DHPC-t küldtek ki, illetve az ezzel a kockázattal kapcsolatos információt szerepeltettek a betegfigyelmeztető kártyán). A fent említett, további fokozott intézkedések 2021-es végrehajtása óta Finnországban hét esetben számoltak be agranulocytosissal és súlyos neutropeniával, amelyek közül 1 halálos kimenetelű volt, 1 maradandó károsodáshoz vezetett, 1 betegnek intenzív ellátásra volt szüksége, 4 beteget pedig kezelés céljából szállítottak kórházba. Az új esetek alapján a Litalgin (metamizol/pitofenon) forgalombahozatali engedélyének jogosultja úgy ítélte meg, hogy az agranulocytosis ezen gyógyszerrel összefüggő

kockázata meghaladta a gyógyszer előnyeit, és lépéseket tett a forgalombahozatali engedély visszavonása érdekében.

Tekintettel a Finnországban a Litalgin vonatkozásában érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések hatékonytalanságára, valamint a további, valószínűleg hatásos kockázatminimalizáló intézkedések azonosításának nehézségére, a Fimea a fenti aggályok, valamint azok metamizolt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára gyakorolt hatásának további vizsgálata érdekében kezdeményezte a jelen felülvizsgálatot.

A PRAC áttekintette a metamizolt tartalmazó gyógyszerek tekintetében az agranulocytosis kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok összességét. Ez magában foglalta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokat, az EudraVigilance adatait, a tudományos szakirodalmat, egy független szakértői csoport (ad hoc szakértői csoport) által kifejtett véleményeket, az érdekelt felek beadványait és egy harmadik fél írásbeli felszólalását.

A PRAC úgy vélte, hogy a jelen betérjesztési eljárás keretében rendelkezésre bocsátott adatok nem kérdőjelezi meg a metamizolt tartalmazó gyógyszerek igazolt hatásosságát. Az agranulocytosis metamizolt tartalmazó gyógyszerekkel összefüggő kockázatát illetően a kialakulásig eltelt idő (TTO) kivételével nem változik a kockázat ismert jellege és nagyságrendje. Az áttekintett rendelkezésre álló adatok alapján a kockázat még mindig ritkának minősül, ugyanakkor megjegyzendő, hogy a jelentett esetek különböző források szerint és földrajzilag is nagyban különböznek. A metamizol okozta agranulocytosis (MIA) ritkaságát az ad hoc szakértői csoport és a megkérdezett érdekelt felek által megfogalmazott vélemények is megerősítették. Jelezték, hogy (a betegek expozíciójával összhangban) összességében a metamizolt tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatban széles körű, míg ezzel a mellékhatással kapcsolatban korlátozott a tapasztalat. A felülvizsgálat során azonban egyértelművé vált, hogy az agranulocytosis a kezelés alatt és röviddel utána is bármikor előfordulhat, ellentétben azzal a korábbi feltételezéssel, hogy a kockázat főként egyhetes expozíciót követően növekszik, illetve hosszú távú kezelés esetén, amit egyes metamizolt tartalmazó gyógyszerek kísérőiratai tükröznek.

Összességében az áttekintett adatok azt mutatják, hogy az MIA a kialakulásig eltelt rövid időn (átlagosan 7-14 nap) belül, a felülvizsgált esetek legalább 30-50%-ában a kezelés első hetében kialakul. Az idő előrehaladtával az esetek számának fokozatos csökkenése volt megfigyelhető. A kialakulásig eltelt hosszabb időt figyeltek meg a metamizollal kezelt, járóbeteg-ellátásban részesülő betegeknél a fekvőbeteg-ellátásban részesülőkhöz képest. A latencia pontos becslése azonban pontatlan lehet az agranulocytosis esetleges késői diagnosztizálása és időszakos alkalmazás esetén a kialakulásig eltelt idő meghatározásának bizonytalansága miatt. Emellett a betegek metamizollal szembeni ismételt expozícióját az agranulocytosis kialakulásáig eltelt rövidebb idővel hozták összefüggésbe. Mindazonáltal nagyon rövid latenciával járó esetek jelentős hányadát jelentették korábbi, dokumentált metamizol-alkalmazás hiányában. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a rövid és hosszú távú alkalmazás kockázatbecsléseinek összehasonlításához, illetve a kockázat időbeli változásának jellemzéséhez. A reakció időbeli lefolyásának elemzése során az is kiderült, hogy a hosszabb latencia az orvosi ellátás késői igénybe vétele miatti késői diagnózis következménye lehet, és a beteg állapotának súlyosbodásával hozható összefüggésbe. Azt is megfigyelték, hogy a mellékhatás a metamizol egy ideig problémamentes alkalmazását követően jelentkezhet, ami alátámasztja az immunmediált agranulocytosis feltételezett mechanizmusát, amely esetében a korábbi expozíciók szenibilizálhatják a betegeket, és a további expozíciók során gyors kialakuláshoz vezethetnek. Emellett előfordulhat, hogy az MIA a kezelés megszakítása után bizonyos idővel mutatható ki, ami a reakcióért potenciálisan felelős metabolitok farmakokinetikájával, a granulociták elleni immunválasz késedelmével, a fertőzés tüneteinek megjelenéséig tartó tünetmentes időszakkal vagy az orvosi ellátás igénybevételének késedelmével magyarázható. Összefoglalva, az áttekintett adatok alapján az MIA nem dózisfüggő idioszinkráziás reakciónak tekinthető, amely a kezelés alatt bármikor, sőt röviddel a kezelés abbahagyása után is kialakulhat. A PRAC megjegyezte, hogy egyes metamizolt tartalmazó

gyógyszerek kísérőirataiban szereplő, rendelkezésre álló információk arra utalnak, hogy a kockázat egy hét kezelés után, illetve hosszú távú alkalmazás esetén növekszik, amit az áttekintett bizonyítékok nem igazolnak. A PRAC úgy vélte, hogy ezeket az információkat a jelenlegi ismereteknek megfelelően el kell távolítani.

Ami a kockázati tényezőket illeti, hiányzik a metamizol alkalmazásával összefüggő agranulocytosis független kockázati tényezőire utaló tudományos multifaktoriális elemzés. Ezenfelül a felülvizsgálat nem tudta megerősíteni, illetve cáfolni a hajlam tekintetében az etnikai különbségekre vonatkozó feltételezéseket, illetve a mögöttes fertőzések súlyosabb kimenetekben betöltött szerepét.

A PRAC azonban azonosítani tudta az MIA szempontjából rossz prognózisú betegeket. A fentieknek megfelelően az MIA feltételezhetően immunmediált reakció, amelyet a keringő neutrofilek gyógyszerfüggő vagy gyógyszer által kiváltott antitestek vagy aktivált T-sejtek általi elpusztítása jellemez. Az immunmediált reakciók súlyosabbak és gyorsabban alakulnak ki újbóli expozíció esetén, így a metamizol és hasonló anyagok, mint például a pirazonok (pl. fenazon, propifenazon, izopropilaminofenazon) vagy pirazolidinek (pl. fenilbutazon, oxifenbutazon) által okozott korábbi agranulocytosis elfogadhatatlan kockázatot jelent ezen betegek számára, amennyiben később metamizolt tartalmazó gyógyszerekkel kezelik őket. Hasonlóképpen, ha az agranulocytosis már csökkent csontvelőfunkció vagy a hematopoieticus rendszert érintő betegségek esetén jelentkezik, ezeknél a betegeknél magasabb a súlyosabb agranulocytosis és következésképpen a rosszabb kimenetel kockázata. A csökkent csontvelőfunkciójú vagy a hematopoieticus rendszert érintő betegségekben szenvedő betegeket általában kizárták a vizsgálatokból – és következésképpen a forgalomba hozatalt követő vizsgálatokból is –, mivel az agranulocytosis súlyosabb kimenetelének potenciálisan magasabb kockázata állt fenn náluk. A PRAC, bár megjegyezte, hogy néhány metamizolt tartalmazó gyógyszer esetében már hasonló ellenjavallatok érvényben vannak, arra a következtetésre jutott, hogy a kórelőzményben szereplő, metamizol vagy hasonló anyagok által okozott agranulocytosisra, illetve jelenleg csökkent csontvelőfunkcióra vagy a hematopoieticus rendszert érintő betegségekre vonatkozó ellenjavallatokat fel kell tüntetni az összes metamizolt tartalmazó gyógyszer kísérőirataiban.

A tünetek megjelenését követően az orvosi ellátás késedelmes igénybevétele növeli a neutropenia lefolyásának időtartamát és az MIA súlyos szövődményeinek valószínűségét. Ennek következtében kritikus fontosságú, hogy az egészségügyi szakemberek és a betegek tisztában legyenek az agranulocytosisra utaló korai tünetekkel (pl. láz, hidegrázás, torokfájás és fájdalmas nyálkahártya-elváltozások, különösen a szájüregben, az orrban és a torokban, illetve a genitális vagy anális régióban), az ilyen tünetek jelentkezése esetén a kezelés azonnali abbahagyásának fontosságával, valamint a lehető leghamarabbi orvosi ellátás szükségességével. Ha a metamizolt láz esetén alkalmazzák, amely újonnan kialakuló agranulocytosis tünete is lehet, a tartós vagy visszatérő láz tévesen értelmezhető a kezelt betegség tüneteiként, és az agranulocytosis észrevétlen maradhat. Ehhez hasonlóan az agranulocytosisra utaló néhány tünet szintén rejtve maradhat antibiotikum-kezelésben részesülő betegeknél. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy legyenek elővigyázatosak az olyan esetekben, amikor a tünetek rejtettek lehetnek vagy összetéveszthetők a kezelt betegség tüneteivel.

Az egészségügyi szakemberek számára hangsúlyozni kell a teljesvérkép-vizsgálat (beleértve a differenciált vérképvizsgálatot is) elvégzésének fontosságát az agranulocytosisra utaló tüneteket mutató betegeknél. Az adatok áttekintése alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy bár a vérképvizsgálatok elengedhetetlenek az MIA feltételezett eseteinek megerősítéséhez, nincs olyan bizonyíték, amely alátámasztaná az agranulocytosis korai észlelését célzó, a metamizollal kezelt betegeknél a vérkép rendszeres monitorozására vonatkozó meglévő ajánlások hatékonyságát az MIA szövődményei kockázatának csökkentése érdekében. Előfordulhat, hogy a jelenleg főként a metamizollal hosszabb távon kezelt betegeknél alkalmazott rutinszerű monitoringgal nem lehet

megfelelően kimutatni az eseteket. Ez az esetek jelentős részében a rövid latenciának, a neutrofilszám meredek csökkenésének és az MIA hirtelen megjelenésének tudható be. Ezen intézkedés támogatottságának hiányát az agranulocytosis leírt ritkaságával és a metamizolt tartalmazó gyógyszerek jelentős betegexpoziójával együtt kell mérlegelni. Továbbá a rutinszerű vérkép-monitoring hatékonyságára vonatkozó bizonyítékok hiányát az érintett felek néhány, véleményt adó csoportja és az ad hoc szakértői csoport is megerősítette, akik felhívták a figyelmet az ajánlást alátámasztó egyértelmű tudományos adatok hiányára, és megemlítették, hogy a betegek és az egészségügyi rendszerek a rutinszerű monitoring terhet jelenthet. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kísérőiratokból ennek megfelelően adott esetben törölni kell a metamizolt tartalmazó gyógyszerekkel kezelt betegeknél rendszeresen végzendő vérkép-monitoringra való bármilyen hivatkozást.

A PRAC megjegyezte, hogy az MIA minimalizálása érdekében már érvényben lévő intézkedések tekintetében nemzeti különbségek vannak. Elismert tény, hogy ezek a különbségek tükrözhetik a nemzeti egészségügyi rendszerek közötti különbségeket, amelyek elvben a tagállamok hatáskörébe tartoznak. Míg a felülvizsgálat során további kockázatminimalizáló intézkedéseket vitattak meg, a PRAC úgy vélte, hogy a tünetek korai felismerése és előfordulásuk esetén a kezelés megszakítása kritikus fontosságú a metamizolt tartalmazó gyógyszerek alkalmazásával összefüggő agranulocytosis szövődményei kockázatának minimalizálása érdekében. Ennek szükségességét a véleményüket benyújtó érdekelt felek, valamint az eljárás során megkérdezett ad hoc szakértői csoport szakértői is alátámasztották. Ennek következtében a PRAC javasolta a kísérőiratok módosítását a jelenleg rendelkezésre álló ismereteknek megfelelő, frissített üzenetek közvetítése céljából, az MIA azonnali felismerésének és diagnosztizálásának megkönnyítése érdekében. Az egészségügyi szakemberek tudatosságának alátámasztása érdekében a kommunikációs tervvel együtt megállapodás született egy egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásról is.

A fentiek alapján a bizottság úgy vélte, hogy a metamizolt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja az engedélyezett javallatokban továbbra is kedvező marad a kísérőiratok javasolt módosításai esetén.

A PRAC ajánlásának indoklása

mivel:

- A PRAC figyelembe vette a metamizolt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC áttekintette a metamizolt tartalmazó gyógyszerek tekintetében az agranulocytosis kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok összességét. Ez magában foglalta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokat, az EudraVigilance adatait, a tudományos szakirodalmat, egy független szakértői csoport által kifejtett véleményeket, az érdekelt felek beadványait és egy harmadik fél írásbeli felszólalását.
- A PRAC tudomásul vette a metamizolt tartalmazó gyógyszerek igazolt hatásosságát a jóváhagyott javallatokban.
- A felülvizsgálatot követően az agranulocytosis megállapított kockázatára vonatkozó jelenlegi ismeretek alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy az agranulocytosisra utaló tünetek korai felismerése, a metamizol-kezelés megszakítása és az azonnali klinikai vizsgálat döntő fontosságú a metamizol okozta agranulocytosis szövődményei kockázatának minimalizálása szempontjából.

- Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a metamizolt tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban szereplő meglévő figyelmeztetéseket a jelenlegi ismereteknek megfelelően frissíteni kell a metamizol okozta agranulocytosis gyors felismerésének és diagnosztizálásának megkönnyítése érdekében.
- Az áttekintett adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy nincs olyan bizonyíték, amely alátámasztaná a metamizol okozta agranulocytosis szövődményei kockázatának csökkentésére irányuló, a betegek rendszeres vérkép-monitorozására vonatkozó, meglévő ajánlások hatékonyságát. A metamizol okozta agranulocytosis nem dóziszfüggő, és a kezelés alatt bármikor, valamint nem sokkal a kezelés abbahagyása után is kialakulhat. Agranulocytosis gyanúja esetén végzendő vérkép-monitoring. A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy a kísérőiratokból törölni kell a betegek vérképének rendszeres monitoringjára vonatkozó hivatkozásokat.
- A PRAC továbbá aggályokat fogalmazott meg a metamizolt tartalmazó gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében metamizol (vagy más pirazonok vagy pirazolidinek) okozta agranulocytosis szerepel, illetve olyan betegeknél, akiknél csökkent csontvelőfunkció vagy a hematopoieticus rendszert érintő betegségek állnak fenn, mivel ezeknél a betegeknél nagyobb az agranulocytosis kialakulásának kockázata. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezen betegcsoportok tekintetében az ellenjavallatoknak tükröződniük kell a metamizolt tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban.

A fentiek alapján a bizottság úgy véli, hogy a metamizolt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja továbbra is kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.

Ennek következtében a bizottság javasolja a metamizolt tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeiben foglalt feltételek módosítását.

A CMDh álláspontja

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

Általános következtetés

Következésképpen a CHDh úgy véli, hogy a metamizolt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja továbbra is kedvező marad a kísérőiratok fent ismertetett módosításai mellett.

Ezért a CMDh a metamizolt tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyei feltételeinek módosítását javasolja.