

II priedas

Mokslinės išvados

[Jeigu atitinkama informacija pateikta kuriame nors kitame dabartinės Preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriuje, ją reikia išbraukti, kad informacija nesikartotų.]

Mokslinės išvados

Nepaisant 2017 m. nustatytų ir 2021 m. dar labiau sustiprintų papildomų rizikos mažinimo priemonių, Suomijoje tebegaunama pranešimų apie agranulocitozės ir sunkios neutropenijos atvejus, susijusius su vieninteliu šioje valstybėje narėje įregistruotu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra metamizolo (Litalgin (metamizolas / pitofenonas)). Rimtai susirūpinusi dėl saugumo, atsižvelgdama į tai, kad Suomijoje taikomos rizikos mažinimo priemonės yra nepakankamai veiksmingos, ir į tai, kad sunku nustatyti kitas galimai veiksmingas rizikos mažinimo priemones, taip pat į šios problemos aktualumą visiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra metamizolo, Suomijos nacionalinė kompetentinga institucija (Fimea) išreiškė abejones dėl vaistų, kurių sudėtyje yra metamizolo, naudos ir rizikos santykio.

Be to, remdamasis po 2021 m. praneštais atvejais, registruotojas „Litalgin“ nusprendė, kad jo vaistinio preparato keliama agranulocitozės rizika yra didesnė už jo teikiamą naudą, ir ėmėsi veiksmų, kad jo registracijos pažymėjimas būtų panaikintas.

2024 m. birželio 5 d. Suomijos nacionalinė kompetentinga institucija (Fimea) pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą skubią Sąjungos procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, naudos ir rizikos santykiui, taip pat pateikti rekomendaciją dėl to, ar nereikia panaikinti tų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimą, pakeisti jų sąlygas ar reikia palikti juos galioti.

2024 m. rugsėjo 5 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, vėliau apsvaistė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Metamizolas yra pirazolono darinys (anatominės terapinės cheminės klasifikacijos [ATC] kodas: N02BB02), turintis analgezinį, antipiretinį ir spazmolitinį savybių. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra metamizolo, įregistruoti keliose ES valstybėse narėse ir skiriami stipriam ūminiam ir lėtiniam skausmui, taip pat karščiavimui, kai gydymas kitais vaistais neveiksmingas, malšinti.

Suomijoje, po to, kai 2011–2015 m. Suomijos nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) registrai buvo pranešama apie vis daugiau agranulocitozės ir sunkios neutropenijos atvejų (20 praneštų atvejų, iš kurių 2 baigėsi mirtimi), Fimea nurodė Litalgin vartoti kuo trumpiau ir, jei gydymas tęsiamas ilgiau nei savaitę, raginti kas savaitę atlikti kraujo ląstelių tyrimą. Be to, siekiant išvengti agranulocitozės rizikos Suomijos pacientams nacionaliniu lygmeniu buvo paprašyta imtis papildomų rizikos mažinimo priemonių (įgyvendintų 2017 m.: nutrauktas 100 tablečių pakuočių tiekimas, parengta paciento įspėjamoji kortelė, tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) laiškas, pakeista vaistinio preparato informacija). Nepaisant šių įgyvendintų papildomų rizikos mažinimo priemonių, buvo pranešta apie naujus agranulocitozės ir sunkios neutropenijos atvejus (pranešta apie 12 atvejų, iš kurių 2 buvo reikalinga intensyvioji terapija, įskaitant intubaciją, o 8 pacientai buvo hospitalizuoti). Todėl 2021 m. nacionalinės priemonės buvo dar labiau sustiprintos (ant išorinių pakuočių, į preparato charakteristikų santrauką (SmPC) ir pakuotės lapelį įtraukti įrėminti įspėjimai), išplatintas DHPC laiškas ir į paciento įspėjamąją kortelę įrašyta informacija apie šią riziką). Nuo tada, kai 2021 m. buvo įgyvendintos pirmiau nurodytos dar labiau sustiprintos papildomos priemonės, Suomijoje pranešta apie 7 agranulocitozės ir sunkios neutropenijos atvejus, iš kurių vienu atveju žmogus mirė, vienu – pacientas patyrė ilgalaikį sužalojimą, vienam pacientui buvo reikalinga intensyvioji priežiūra, o 4 pacientai buvo hospitalizuoti gydymui. Atsižvelgdamas į šiuos naujus atvejus, Litalgin (metamizolo / pitofenono)

registruotojas nusprendė, kad su šio vaistinio preparato vartojimu siejama agranulocitozės rizika yra didesnė už jo teikiamą naudą, ir ėmėsi veiksmų, kad jo registracijos pažymėjimas būtų panaikintas.

Atsižvelgdama į tai, kad Suomijoje taikomos Litalgin rizikos mažinimo priemonės yra nepakankamai veiksmingos, ir į tai, kad sunku nustatyti kitas galimai veiksmingas rizikos mažinimo priemones, Fimea pradėjo šią peržiūrą, kad būtų galima išsamiau išnagrinėti pirmiau nurodytus susirūpinimą keliančius klausimus ir jų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, naudos ir rizikos santykiui.

PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, keliamą agranulocitozės riziką; Apsvarstyti registruotojų pateikti atsakymai, „EudraVigilance“ duomenys, mokslinė literatūra, nepriklausomų ekspertų grupės (*ad hoc* ekspertų grupės (AHEG) išreikštos nuomonės, suinteresuotųjų subjektų pateikta informacija ir iš trečiųjų šalių gauta rašytinė informacija.

PRAC laikėsi nuomonės, kad šios kreipimosi procedūros metu pateikti duomenys nekelia abejonių dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, veiksmingumo. Kalbant apie agranulocitozės riziką, siejamą su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metamizolo, žinomo rizikos pobūdžio ir dydžio pokyčių nėra, išskyrus laiką iki ligos pradžios. Remiantis peržiūrėtais turimais duomenimis, ši rizika vis tik laikoma reta, nors pastebėta, kad atvejai skirtinguose šaltiniuose ir geografinėse vietose labai skiriasi. AHEG ir suinteresuotieji subjektai savo nuomonėse patvirtino metamizolo sukeltos agranulocitozės (MIA) retumą. Jie nurodė, kad apskritai turima daug patirties, susijusios su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metamizolo (atsižvelgiant į poveikį pacientui), bet su šia nepageidaujama reakcija susijusios patirties turima nedaug. Tačiau peržiūros metu paaiškėjo, kad agranulocitozė gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu ir iš karto po gydymo, priešingai ankstesnei prielaidai, kad rizika daugiausia padidėja vaistą pavartojus vieną savaitę arba ilgą laiką, kaip nurodyta kai kurių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informaciniuose dokumentuose.

Apskritai, iš peržiūrėtų duomenų matyti, kad MIA pasireiškia per trumpą laiką (7–14 dienų mediana) ir pirmą gydymo savaitę pasireiškė bent 30–50 proc. peržiūrėtų atvejų. Pastebėta, kad ilgainiui atvejų skaičius palaipsniui mažėja. Pastebėta, kad ambulatorinėmis sąlygomis metamizolą vartojančių pacientų laikas iki ligos pradžios buvo ilgesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo taikomas stacionarinis gydymas šiuo vaistu. Tačiau latentinis laikotarpis gali būti netiksliai nustatytas dėl galimai vėlyvo agranulocitozės diagnozės nustatymo ir netikrumo nustatant TTO tais atvejais, kai vaistas buvo vartojamas su pertraukomis. Be to, kai pacientai vartojo metamizolą pakartotinai, agranulocitozės TTO buvo trumpesnis. Nepaisant to, didelėje dalyje praneštų atvejų, kurių latentinis laikotarpis labai trumpas, nebuvo dokumentuota ankstesnio metamizolo vartojimo. Tinkamų duomenų, pagal kuriuos būtų galima palyginti trumpalaikio ir ilgalaikio vartojimo rizikos įverčius arba apibūdinti, kaip ilgainiui keičiasi rizika, nėra. Išanalizavus reakcijos eigą, taip pat paaiškėjo, kad ilgesnį latentinį laikotarpį gali lemti vėlyvas diagnozės nustatymas laiku nesikreipus medicininės pagalbos, ir jis siejamas su blogesniais pacientų gydymo rezultatais. Taip pat pastebėta, kad nepageidaujama reakcija galėtų pasireikšti po netolygaus metamizolio vartojimo epizodų; tai patvirtina numanomą imuninės agranulocitozės mechanizmą, pagal kurį pacientai, vartodami vaistinį preparatą, galėtų tapti jam jautresni; dėl to vėliau vartojant vaistą greitai pasireiškia nepageidaujama reakcija. Be to, MIA gali būti nustatyta praėjus šiek tiek laiko nuo gydymo nutraukimo. Tam gali įtakos turėti metabolitų, galinčių sukelti reakciją, farmakokinetika, uždelsta imuninės sistemos reakcija į granulocitus, besimptomis laikotarpis iki kol pasireiškia infekcijos simptomai arba delsimas kreiptis medicininės pagalbos. Apibendrinant, remiantis peržiūrėtais duomenimis, MIA laikoma nuo dozės nepriklausoma idiosinkrazine reakcija, kuri gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu ir net netrukus po to, kai buvo nutrauktas gydymas. PRAC pažymėjo, kad kai kurių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informaciniuose dokumentuose nurodyta, jog rizika padidėja po vienos gydymo savaitės arba vaistinį preparatą vartojant ilgą laiką – to nepagrindžia peržiūrėti įrodymai. PRAC mano, kad, atsižvelgiant į šiuo metu turimas žinias, šią informaciją reikėtų išbraukti.

Kalbant apie rizikos veiksnius, trūksta mokslinės daugelio veiksnių analizės, iš kurios būtų matyti nepriklausomi agranulocitozės, siejamos su metamizolo vartojimu, rizikos veiksniai. Be to, atlikus peržiūrą, nepavyko nei patvirtinti, nei paneigti prielaidų dėl etninių jautrumo skirtumų arba susijusių infekcijų vaidmens prastesniems gydymo rezultatams.

Tačiau PRAC galėjo nustatyti pacientus, kurių MIA gydymo prognozės yra prastos. Kaip aprašyta pirmiau, MIA laikoma imunine reakcija. Jai būdinga tai, kad nuo vaistų priklausomi arba dėl jų aktyvūs antikūnai arba aktyvintos T ląstelės naikina cirkuliuojančius neutrofilus. Imuninės reakcijos yra sunkesnės ir pasireiškia greičiau po kartotinio poveikio, todėl dėl anksčiau pasireiškusių agranulocitozės, kurią sukėlė metamizolas ir tokios panašios medžiagos kaip, pirazonas (pvz., fenazonas, propifenazonas, izopropilaminofenozanas) arba pirazolidinai (pvz., fenilbutazonas, oksifenbutazonas), šiems pacientams kyla nepriimtina rizika, jei vėliau būtų vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra metamizolo. Panašiai, jei agranulocitozė pasireiškia pacientams, kurių sutrikusi kaulų čiulpų funkcija arba kurie serga hematopoetinės sistemos ligomis, šiems pacientams kyla didesnė sunkesnės formos agranulocitozės ir dėl to prastesnių gydymo rezultatų rizika. Apskritai, pacientai, kurių sutrikusi kaulų čiulpų funkcija arba kurie serga hematopoetinės sistemos ligomis, nebuvo įtraukti į tyrimus dėl galimai sunkesnių agranulocitozės pasekmių, jie nedalyvavo ir poregistraciniuose tyrimuose. PRAC, atsižvelgdamas į tai, kad kai kurių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, dokumentuose jau nustatytos panašios kontraindikacijos, priėjo prie išvados, kad į visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, preparato informacinius dokumentus reikia įtraukti kontraindikacijas pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta metamizolo ar panašių medžiagų sukelta agranulocitozė, sutrikusi kaulų čiulpų funkcija arba kurie serga hematopoetinės sistemos ligomis.

Jei, pasireiškus simptomams, delsiama kreiptis medicininės pagalbos, ilgėja neutropenijos trukmė ir didėja sunkių MIA komplikacijų tikimybė. Todėl labai svarbu, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai žinotų ankstyvuosius agranulocitozės simptomus (pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ir skausmingi gleivinių pokyčiai, ypač burnos, nosies ir gerklės arba lyties organų ar išangės srityje), žinotų, kad svarbu, pasireiškus tokiems simptomams, nedelsiant nutraukti gydymą ir kreiptis medicininės pagalbos. Jeigu metamizolas vartojamas malšinti karščiavimą, kuris taip pat gali būti besivystančios agranulocitozės simptomas, nuolatinis ar besikartojantis karščiavimas gali būti klaidingai laikomas gydomos būklės simptomu, o agranulocitozė gali likti nenustatyta. Panašiai, kai kuriuos agranulocitozė leidžiančius įtarti simptomus gali nuslėpti pacientams taikomas gydymas antibiotikais. Reikia atkreipti dėmesį į būtinybę pacientams išlikti budriems tais atvejais, kai, taikant gydymą, gali būti nuslepiami arba neteisingai aiškinami simptomai.

Sveikatos priežiūros specialistams turi būti akcentuojama, kad pacientams, kuriems pasireiškia agranulocitozė galintys rodyti simptomai, reikia atlikti bendrą kraujo ląstelių tyrimą (įskaitant diferencialinį kraujo ląstelių tyrimą). Remdamasis peržiūrėtais duomenimis, PRAC padarė išvadą, kad nors kraujo ląstelių tyrimai yra būtini siekiant patvirtinti įtariamus MIA atvejus, nėra įrodymų, pagrindžiančių esamų rekomendacijų reguliariai stebėti metamizolį vartojančių pacientų kraujo ląstelių koncentraciją veiksmingumą, kad būtų galima anksti nustatyti agranulocitozė ir sumažinti MIA komplikacijų riziką. Taikant šiuo metu įprastą dažniausiai ilgesnį laiką metamizolą vartojančių pacientų stebėjimą, tinkamai nustatyti MIA atvejus gali būti neįmanoma. Taip yra dėl daugeliu atvejų trumpo latentinio laikotarpio, staigaus neutrofilų koncentracijos sumažėjimo ir staigios MIA pradžios. Nepritarimą šiai priemonei reikėtų vertinti atsižvelgiant į aprašytą agranulocitozės retumą ir didelį pacientų, vartojančių vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra metamizolo, mastą. Be to, tai, kad trūksta rutininės kraujo ląstelių koncentracijos stebėsenos veiksmingumo įrodymų, patvirtino ir kai kurios pastabos pateikusios suinteresuotųjų subjektų grupės, ir AHEG, kurie pabrėžė, kad trūksta aiškių mokslinių duomenų tokiai rekomendacijai pagrįsti, ir nurodė galimą rutininės stebėsenos naštą pacientams ir sveikatos priežiūros sistemoms. Todėl PRAC padarė išvadą, kad preparato informacinius

dokumentus reikia atnaujinti, juose išbraukiant bet kokius nurodymus vykdyti reguliarią pacientų, gydomų vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metamizolo, kraujo ląstelių koncentracijos stebėseną.

PRAC pažymėjo, kad taikomos nacionalinės priemonės, kuriomis siekiama kuo labiau sumažinti MIA riziką, skiriasi. Pripažįstama, kad šie skirtumai gali atspindėti nacionalinių sveikatos priežiūros sistemų skirtumus, kurie iš esmės yra valstybių narių prerogatyva. Nors peržiūros metu buvo aptartos papildomos rizikos mažinimo priemonės, PRAC laikėsi nuomonės, kad, siekiant kuo labiau sumažinti agranulocitozės komplikacijų, siejamų su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, vartojimu riziką, labai svarbu yra anksti atpažinti simptomus ir, pasireiškus simptomams, nutraukti gydymą. Šiai nuostatai pritarė nuomones pateikę suinteresuotieji subjektai, taip pat AHEG ekspertai, su kuriais konsultuotasi procedūros metu. Todėl PRAC rekomendavo iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus, kad, atsižvelgiant į šiuo metu turimas žinias, būtų pateikta atnaujinta informacija, padedanti greitai atpažinti ir nustatyti MIA. Sveikatos priežiūros specialistų informuotumui didinti, taip pat sutarta dėl DHPC ir informavimo plano.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas nusprendė, kad pagal patvirtintas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi:

- PRAC apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, keliamą agranulocitozės riziką; apsvarstyti registruotojų pateikti atsakymai, „EudraVigilance“ duomenys, mokslinė literatūra, nepriklausomų ekspertų grupės išreikštos nuomonės, suinteresuotųjų subjektų pateikta informacija ir iš trečiųjų šalių gauta rašytinė informacija;
- PRAC atkreipė dėmesį į nustatytą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, vartojamų pagal patvirtintas indikacijas, veiksmingumą;
- PRAC, remdamasis turimomis žiniomis apie nustatytą agranulocitozės riziką, po peržiūros laikėsi nuomonės, kad siekiant kuo labiau sumažinti metamizolo vartojimo sukeltą agranulocitozės komplikacijų riziką, labai svarbu anksti atpažinti agranulocitozę leidžiančius įtarti simptomus, nutraukti gydymą metamizolu ir greitai atlikti klinikinius tyrimus.
- Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į šiuo metu turimas žinias, reikia atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informacinių dokumentų įspėjimus, kad būtų galima greičiau atpažinti metamizolo sukeltos agranulocitozės simptomus ir nustatyti diagnozę.
- Remdamasis peržiūrėtais duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad nėra įrodymų, pagrindžiančių esamų rekomendacijų reguliariai stebėti pacientų kraujo ląstelių koncentraciją veiksmingumą siekiant sumažinti metamizolo sukeltą agranulocitozės komplikacijų riziką. Metamizolo sukeliama agranulocitozei dozė neturi įtakos; ji gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu ir netrukus po to, kai buvo nutrauktas gydymas. Įtarus agranulocitozę, reikia stebėti paciento kraujo ląstelių koncentraciją. PRAC padarė išvadą, kad reikia atnaujinti preparato informacinius dokumentus, juose išbraukiant nurodymus reguliariai stebėti pacientų kraujo ląstelių koncentraciją.

- PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad susirūpinimą kelia, kai vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra metamizolo, vartoja pacientai, kuriems metamizolo (arba kitų pirazolonų ar pirazolidinų) vartojimas jau yra sukėlęs agranulocitozę, arba pacientai, kurių sutrikusi kaulų čiulpų funkcija arba kurie serga hematopoetinės sistemos ligomis, nes šiems pacientams kyla didesnė agranulocitozės išsivystymo rizika. PRAC padarė išvadą, kad kontraindikacijos šių pacientų grupėms turėtų būti pateiktos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informaciniuose dokumentuose.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs, tačiau turi būti padaryti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl komitetas rekomendavo pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Bendroji išvada

Todėl CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, registracijos pažymėjimų sąlygas.