

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

[Ja pašreizējā zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā ir ietverta atbilstoša informācija jebkurā citā apakšpunktā, tā ir jādzēš, lai izvairītos no atkārtotas informācijas.]

Zinātniskie secinājumi

Somija turpināja ziņot par agranulocitozes un smagas neitropēnijas gadījumiem, kad vienīgās metamizolu saturošās zāles, kas reģistrētas šajā dalībvalstī (*Litalgin* (metamizols/pitofenons)), neraugoties uz papildu riska mazināšanas pasākumiem, kas ieviesti 2017. gadā un vēl vairāk nostiprināti 2021. gadā. Šīs nopietnās bažas par drošumu, ņemot vērā Somijā spēkā esošo riska mazināšanas pasākumu neefektivitāti un grūtības noteikt turpmākus riska mazināšanas pasākumus, kas varētu būt efektīvi, kā arī šīs problēmas atbilstību visām metamizolu saturošajām zālēm, lika Somijas valsts kompetentajai iestādei (*Fimea*) paust bažas par metamizolu saturošu zāļu ieguvumu un riska samēru.

Turklāt, pamatojoties uz gadījumiem, par kuriem ziņots pēc 2021. gada, *Litalgin* reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) uzskatīja, ka ar tā zālēm saistītais agranulocitozes risks pārsniedz tā sniegto ieguvumu, un veica pasākumus, lai tā reģistrācijas apliecība tiktu atsaukta.

Somijas valsts kompetentā iestāde (*Fimea*) 2024. gada 5. jūnijā ierosināja steidzamu Savienības procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz metamizolu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību un sniegt ieteikumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt.

PRAC 2024. gada 5. septembrī pieņēma ieteikumu, ko saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu izskatīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*).

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Metamizols ir pirazolona atvasinājums (anatomisks terapeitiskās ķīmiskās vielas [ATC] kods: N02BB02) ar analgētiskām, antipirētiskām un spasmolītiskām īpašībām. Metamizolu saturošās zāles ir reģistrētas vairākās ES dalībvalstīs un ir indicētas stipru akūtu un hronisku sāpju, kā arī drudža, kas nereaģē uz citiem ārstēšanas veidiem, ārstēšanai.

Somijā, ņemot vērā pieaugošo agranulocitozes un smagas neitropēnijas gadījumu skaitu, par kuriem ziņots Somijas zāļu blakusparādību (ADR) reģistram laikā no 2011. gada līdz 2015. gadam (20 ziņojumi, no kuriem 2 gadījumi bija letāli), *Fimea* ierobežoja *Litalgin* lietošanu līdz īsākajam nepieciešamajam periodam un mudināja veikt iknedēļas asins ainas uzraudzību, ja ārstēšana ir ilgāka par nedēļu. Turklāt valsts līmenī tika pieprasīti papildu riska mazināšanas pasākumi, lai novērstu agranulocitozes risku Somijas pacientiem (īstenoti 2017. gadā: 100 tablešu pakešu pārtraukšana, pacienta brīdinājuma karte, tiešā veselības aprūpes speciālista saziņas (*DHPC*) vēstule, izmaiņas zāļu informācijā). Neraugoties uz šo papildu riska mazināšanas pasākumu īstenošanu, tika ziņots par jauniem agranulocitozes un smagas neitropēnijas gadījumiem (12 ziņojumi, no kuriem diviem pacientiem bija nepieciešama intensīva aprūpe, tostarp intubācija, un astoņi pacienti tika hospitalizēti ārstēšanai). Tāpēc 2021. gadā valsts pasākumi tika vēl vairāk pastiprināti (boksa brīdinājumu pievienošana uz ārējā iepakojuma, zāļu apraksta (ZA) un lietošanas instrukcijas (LI), vēstules veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) izplatīšana un informācijas par šo risku pievienošana pacienta brīdinājuma kartītē). Kopš iepriekš minēto pastiprināto papildu pasākumu īstenošanas 2021. gadā Somijā ir ziņots par septiņiem agranulocitozes un smagas neitropēnijas gadījumiem, no kuriem viens bija letāls, viens izraisīja neatgriezenisku traumu, vienam pacientam bija nepieciešama intensīvā aprūpe un četri pacienti tika hospitalizēti ārstēšanai. Pamatojoties uz šiem jaunajiem gadījumiem, *Litalgin* (metamizola/pitofenona) reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka ar šīm zālēm saistītās agranulocitozes risks pārsniedz šo zāļu ieguvumu, un veica pasākumus, lai reģistrācijas apliecība tiktu atsaukta.

Tā kā Somijā spēkā esošie riska mazināšanas pasākumi attiecībā uz *Litalgin* nav efektīvi un ir grūti noteikt turpmākos riska mazināšanas pasākumus, kas varētu būt efektīvi, *Fimea* uzsāka šo pārskatīšanu, lai sīkāk izpētītu iepriekš minētās bažas un to ietekmi uz metamizolu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību.

PRAC pārskatīja visus pieejamos datus par metamizolu saturošu zāļu agranulocitozes risku. Tas ietvēra reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtās atbildes, datus no *EudraVigilance*, zinātniskās literatūras, neatkarīgu ekspertu grupas (*ad-hoc* ekspertu grupas (*AHEG*)) viedokļus, ieinteresēto personu iesniegumus un no trešas personas saņemtu rakstisku intervenci.

PRAC uzskatīja, ka dati, kas tika darīti pieejami šīs pārvērtēšanas procedūras kontekstā, neapšaubā metāzolu saturošo zāļu noteikto efektivitāti. Attiecībā uz agranulocitozes risku, kas saistīts ar metamizolu saturošām zālēm, riska zināmais raksturs un apmērs nemainās, izņemot laiku līdz sākšanās brīdim (TTO). Pamatojoties uz izskatītajiem pieejamajiem datiem, risks joprojām tiek uzskatīts par retu, lai gan tiek norādīts, ka ziņotie gadījumi ievērojami atšķiras atkarībā no dažādiem avotiem un ģeogrāfiskā ziņā. Metamizola izraisītas agranulocitozes (MIA) retums apstiprināja viedokļus, ar kuriem iepazīstināja *AHEG* un ieinteresētās personas. Tās norādīja, ka kopumā ir plaša pieredze par metamizolu saturošām zālēm (atbilstoši pacienta ekspozīcijai), bet ir tikai ierobežota pieredze par šo nevēlamo blakusparādību. Tomēr pārskatīšanas laikā kļuva skaidrs, ka agranulocitoze var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā un neilgi pēc tās, pretēji iepriekšējam pieņēmumam, ka risks galvenokārt palielinās pēc vienas nedēļas ekspozīcijas vai pēc ilgstošas ārstēšanas, kas atspoguļota dažu metamizolu saturošu zāļu informācijā.

Kopumā pārskatītie dati liecina, ka MIA notiek īsā TTO laikā (vidēji 7–14 dienas), kas parādās pirmajā ārstēšanas nedēļā vismaz 30–50 % no izskatītajiem gadījumiem. Laika gaitā tika novērots pakāpenisks gadījumu skaita samazinājums. Garākus TTO novēroja pacientiem, kuri saņēma metamizolu ambulatorās aprūpes iestādē, salīdzinot ar pacientiem stacionārā. Tomēr precīzs latentuma novērtējums var būt neprecīzs, ņemot vērā agranulocitozes iespējamo novēloto diagnozi un nenoteiktību TTO noteikšanā intermitējošas lietošanas gadījumā. Turklāt pacientu atkārtota pakļaušana metamizola iedarbībai tika saistīta ar īsāku agranulocitozes TTO. Tomēr par ievērojamu daļu gadījumu ar ļoti īsiem novēlojumiem tika ziņots bez dokumentētas iepriekšējas metamizola lietošanas. Nav pieejami atbilstoši dati, lai salīdzinātu īstermiņa un ilgtermiņa lietošanas riska aplēses vai lai raksturotu riska izmaiņas laika gaitā. Reakcijas ilguma analīzē arī atklājās, ka ilgāki kavējumi var rasties novēlotas diagnozes dēļ, jo savlaicīgi netiek meklēta medicīniskā palīdzība, un tie ir saistīti ar sliktākiem pacientu rezultātiem. Tika arī novērots, ka šī nevēlamā blakusparādība varētu rasties pēc nenozīmīgām metamizola lietošanas epizodēm, kas atbalsta iespējamo imūnmediētas agranulocitozes mehānismu, kura gadījumā iepriekšējās iedarbības varētu padarīt pacientus uzņēmīgus un turpmākās iedarbības laikā izraisīt strauju notikuma sākumu. Turklāt MIA var tikt konstatēta zināmu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas, ko var izskaidrot ar to metabolītu farmakokinētiku, kuri var būt atbildīgi par reakciju, imūnsistēmas reakcijas aizkavēšanos, kas vērsta pret granulocītiem, asimptomātisku periodu līdz infekcijas simptomu parādīšanās brīdim vai medicīniskās aprūpes pieprasīšanas aizkavēšanos. Visbeidzot, pamatojoties uz izskatītajiem datiem, MIA tiek uzskatīta par idiosinkrātisku reakciju, kas nav atkarīga no devas un var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā un pat neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas. *PRAC* norādīja, ka esošā informācija, kas sniegta dažu metamizolu saturošu zāļu informācijā, liecina, ka risks palielinās pēc vienas nedēļas ārstēšanas vai ilgtermiņa lietošanas, kas nav pamatots ar izskatītajiem pierādījumiem. *PRAC* uzskatīja, ka šī informācija ir jādzēš saskaņā ar pašreizējām zināšanām.

Attiecībā uz riska faktoriem trūkst zinātniskas daudzfaktoru analīzes, kas norādītu uz neatkarīgiem agranulocitozes riska faktoriem saistībā ar metamizola lietošanu. Turklāt pārskatīšana nevarēja ne apstiprināt, ne atspēkot pieņēmumus par etniskajām atšķirībām uzņēmībā vai pamatā esošo infekciju nozīmi smagākos iznākumos.

Tomēr *PRAC* varēja identificēt pacientus ar sliktu MIA prognozi. Kā aprakstīts iepriekš, tiek pieņemts, ka MIA ir imūnmediēta reakcija, ko raksturo cirkulējošo neitrofilu iznīcināšana ar no zāļu atkarīgām vai zāļu izraisītām antivielām vai aktivētām T šūnām. Imūnmediētas reakcijas ir smagākas un attīstās ātrāk pēc atkārtotas iedarbības, tāpēc iepriekšējā agranulocitoze, ko izraisīja metamizols un līdzīgas vielas, piemēram, pirazoloni (piemēram, fenazons, propifenazons, izopropilaminofenazons) vai pirazolidīni (piemēram, fenilbutazons, oksifenbutazons) slimības vēsturē rada šiem pacientiem nepieņemamu riska līmeni, ja metamizolu saturošas zāles tiek lietotas vēlāk. Tāpat, ja agranulocitoze rodas pacientiem ar jau traucētu kaulu smadzeņu darbību vai hematopoētiskās sistēmas slimībām, šiem pacientiem ir lielāks smagākas agranulocitozes risks un līdz ar to sliktāks iznākums. Kopumā no pētījumiem tika izslēgti pacienti ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai asinsrades sistēmas slimībām, jo pastāv potenciāli augstāks agranulocitozes smagāku rezultātu risks, un līdz ar to arī pēcreģistrācijas pētījumi. *PRAC*, norādot, ka attiecībā uz dažām metamizolu saturošām zālēm jau ir spēkā līdzīgas kontrindikācijas, secināja, ka visu metamizolu saturošo zāļu informācijā jāiekļauj kontrindikācijas pacientiem ar agranulocitozi, ko izraisījis metamizols vai līdzīgas vielas slimības vēsturē, vai pacientiem ar esošu kaulu smadzeņu darbības traucējumu vai asinsrades sistēmas slimībām.

Aizkavēšanās medicīniskās palīdzības meklēšanā pēc simptomu parādīšanās palielina neitropēnijas ilgumu un smagu MIA komplikāciju iespējamību. Tāpēc ir ļoti svarīgi, lai veselības aprūpes speciālisti (VAS) un pacienti būtu informēti par agrīniem simptomiem, kas liecina par agranulocitozi (piemēram, drudzi, drebuļiem, rīkles iekaisumu un sāpīgām gļotādu izmaiņām, jo īpaši mutē, degunā un rīklē, vai dzimumorgānu vai anālās zonas apvidū), par to, cik svarīgi ir nekavējoties pārtraukt ārstēšanu, ja šādi simptomi rodas, un par medicīniskās palīdzības nepieciešamību pēc iespējas ātrāk un bez kavēšanās. Ja metamizolu lieto pret drudzi, kas var būt arī jaunas agranulocitozes simptoms, noturīgu vai atkārtotu drudzi var nepareizi interpretēt kā ārstētā slimības simptomu, un agranulocitoze var palikt nepamanīta. Tāpat pacientiem, kuri saņem antibiotiku terapiju, var maskēt arī dažus simptomus, kas liecina par agranulocitozi. Pacientu uzmanība jāvērs uz modrību situācijās, kad simptomus var maskēt vai nepareizi interpretēt ar ārstēto slimību.

Veselības aprūpes speciālistiem jāuzsver, cik svarīgi ir veikt pilnu asins šūnu skaitu (tostarp diferencēto asins skaitu) pacientiem, kuriem ir simptomi, kas liecina par agranulocitozi. Pamatojoties uz datu pārskatīšanu, *PRAC* secināja, ka, lai gan asins skaitīšanas testi ir nepieciešami, lai apstiprinātu iespējamus MIA gadījumus, nav pierādījumu, kas pamatotu esošo ieteikumu efektivitāti attiecībā uz regulāru asins ainas uzraudzību pacientiem, kuri lieto metamizolu, lai agrīni konstatētu agranulocitozi un mazinātu MIA komplikāciju risku. Pašlaik regulārā uzraudzība, kas pašlaik tiek veikta galvenokārt pacientiem, kuri ilgāku laiku lieto metamizolu, var nebūt spējīga adekvāti atklāt gadījumus. Tas ir saistīts ar īso latentumu lielā gadījumu daļā, strauju neitrofilu skaita samazināšanos un novēroto pēkšņo MIA sākumu. Atbalsta trūkums šim pasākumam ir jāapsver kopā ar aprakstīto agranulocitozes retumu un saistībā ar būtisku metamizolu saturošām zālēm pakļauto pacientu skaitu. Turklāt pierādījumu trūkumu par regulārās asins skaitīšanas uzraudzības efektivitāti apstiprināja arī dažas ieinteresēto personu grupas, kas sniedza ieguldījumu, un *AHEG*, kas uzsvēra, ka trūkst skaidru zinātnisko datu, lai pamatotu šādu ieteikumu, un minēja slogu, ko pacientiem un veselības aprūpes sistēmām var radīt regulāra uzraudzība. Tādēļ *PRAC* secināja, ka zāļu apraksts ir jāatjaunina, lai pēc vajadzības dzēstu jebkādas atsauces uz regulāru asins ainas novērošanu pacientiem, kuriem tiek veikta ārstēšana ar metamizolu saturošām zālēm.

PRAC norādīja, ka pastāv atšķirības starp valstīm attiecībā uz pasākumiem, kas jau ir ieviesti, lai līdz minimumam samazinātu MIA. Tiek atzīts, ka šīs atšķirības var atspoguļot atšķirības starp valstu veselības aprūpes sistēmām, kas principā ir dalībvalstu prerogatīva. Lai gan pārskatīšanas laikā tika apspriesti turpmāki riska mazināšanas pasākumi, *PRAC* uzskatīja, ka simptomu agrīna atzīšana un ārstēšanas pārtraukšana pēc to rašanās ir būtiska, lai mazinātu agranulocitozes komplikāciju risku, kas saistīts ar metamizolu saturošu zāļu lietošanu. Šo vajadzību atbalstīja ieinteresētās personas, kuras

iesniedza savu viedokli, kā arī *AHEG* eksperti, ar kuriem notika apspriešanās procedūras laikā. Tādēļ *PRAC* ieteica veikt grozījumus zāļu aprakstā, lai nodotu atjauninātus ziņojumus saskaņā ar pašreizējām zināšanām, lai atvieglotu MIA ātru atzīšanu un diagnosticēšanu. Lai atbalstītu informētību par veselības aprūpes speciālistiem, tika panākta vienošanās arī par vēstuli veselības aprūpes speciālistiem kopā ar tās komunikācijas plānu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskatīja, ka metamizolu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība to reģistrēto indikāciju gadījumā vēl aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti ieteiktie grozījumi.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu veikto procedūru metamizolu saturošām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja visus pieejamos datus par metamizolu saturošu zāļu agranulocitozes risku. Tas ietvēra reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) iesniegtās atbildes, datus no *EudraVigilance*, zinātnisko literatūru, neatkarīgu ekspertu grupas paustos viedokļus, ieinteresēto personu iesniegumus un no trešās personas saņemto, rakstiski iesniegto informāciju.
- *PRAC* norādīja, ka metamizolu saturošo zāļu efektivitāte apstiprinātajās indikācijās ir pierādīta.
- Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām par noteikto agranulocitozes risku pēc pārskatīšanas, *PRAC* uzskatīja, ka agrīna tādu simptomu atzīšana, kas liecina par agranulocitozi, metamizola ārstēšanas pārtraukšana un tūlītēja klīniskā testēšana ir kritiski svarīga, lai mazinātu metamizola izraisītas agranulocitozes komplikāciju risku.
- Tāpēc *PRAC* secināja, ka metamizolu saturošo zāļu informācijā esošie brīdinājumi ir jāatjaunina saskaņā ar pašreizējām zināšanām, lai atvieglotu metamizola ierosinātas agranulocitozes ātru atpazīšanu un diagnosticēšanu.
- Pamatojoties uz izskatītajiem datiem, *PRAC* secināja, ka nav pierādījumu, kas apstiprinātu esošo ieteikumu efektivitāti attiecībā uz regulāru asins skaitīšanas uzraudzību pacientiem, lai samazinātu metamizola izraisītas agranulocitozes komplikāciju risku. Metamizola ierosināta agranulocitoze nav atkarīga no devas, un tā var rasties jebkurā ārstēšanas laikā un īsi pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Asinsrades skaita uzraudzība jāveic gadījumos, kad ir aizdomas par agranulocitozi. Tāpēc *PRAC* secināja, ka zāļu informācija ir jāatjaunina, lai svītrotu atsauces uz regulāru pacientu asins skaitīšanas uzraudzību.
- *PRAC* ņēma vērā arī bažas par metamizolu saturošu zāļu lietošanu pacientiem ar agranulocitozi, ko izraisījusi metamizols (vai citi pirazoloni vai pirazolidīni), viņu medicīniskajā anamnēzē, vai pacientiem ar esošiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai asinsrades sistēmas slimībām, jo šiem pacientiem ir palielināts agranulocitozes risks. *PRAC* secināja, ka metamizolu saturošu zāļu informācijā ir jāatspoguļo kontraindikācijas šajās pacientu grupās.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka metamizolu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība nemainās, ja zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas metamizolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.

CMDh nostāja

CMDh ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārīgs secinājums

Tādējādi *CHMH* uzskata, ka metamizolu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek veikti iepriekš aprakstītie grozījumi zāļu informācijā.

Tāpēc *CMDh* iesaka mainīt metamizolu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumus.