

Aneks II

Wnioski naukowe

[Jeżeli obecna ChPL i Ulotka dla pacjenta zawierają te same informacje w innych sekcjach, należy je usunąć, aby uniknąć powtarzania informacji.]

Wnioski naukowe

W Finlandii nadal zgłaszano przypadki agranulocytozy i ciężkiej neutropenii w związku z jedynym produktem leczniczym zawierającym metamizol dopuszczonym do obrotu w tym państwie członkowskim [Litalgin (metamizol/pitofenon)], pomimo podjęcia w 2017 r. nowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, dodatkowo wzmocnionych również w 2021 r. Te poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania, przy braku skuteczności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka obowiązujących w Finlandii oraz trudności z określeniem dalszych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, które mogłyby być skuteczne, a także znaczenia tej kwestii dla wszystkich produktów leczniczych zawierających metamizol, skłoniły właściwy organ krajowy w Finlandii (Fimea) do zgłoszenia obaw co do stosunku korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających metamizol.

Ponadto na podstawie przypadków zgłoszonych po 2021 r. podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Litalgin uznał, że ryzyko wystąpienia agranulocytozy związanej z jego produktem leczniczym przewyższa korzyści płynące z tego produktu i podjął działania w celu wycofania pozwolenia na dopuszczenie tego produktu do obrotu.

W dniu 5 czerwca 2024 r. fiński właściwy organ krajowy (Fimea) wszczął pilną procedurę unijną na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE i zwrócił się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu wyżej wspomnianych obaw na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających metamizol oraz o wydanie zalecenia, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone lub cofnięte.

W dniu 5 września 2024 r. PRAC wydał zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Metamizol jest pochodną pirazolonu [kod w systemie klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC): N02BB02] o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i rozkurczowych. Produkty lecznicze zawierające metamizol są dopuszczone do obrotu w kilku państwach członkowskich w UE i są wskazane w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu o ciężkim nasileniu oraz gorączki, która nie reaguje na inne rodzaje leczenia.

W Finlandii, w następstwie rosnącej liczby przypadków agranulocytozy i ciężkiej neutropenii zgłoszonych do fińskiego rejestru działań niepożądanych leków (ADR) w latach 2011–2015 (20 zgłoszeń, w tym 2 przypadki śmiertelne), Fimea ograniczył stosowanie produktu leczniczego Litalgin do najkrótszego niezbędnego okresu i zalecił cotygodniową morfologię krwi w przypadku leczenia trwającego dłużej niż tydzień. Ponadto zwrócono się na szczeblu krajowym o podjęcie dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, aby zapobiec ryzyku wystąpienia agranulocytozy u fińskich pacjentów (wdrożono w 2017 r.: wycofanie opakowań zawierających 100 tabletek, karta ostrzegawcza dla pacjenta, pismo informacyjne do personelu medycznego (DHPC), zmiany w drukach informacyjnych). Pomimo wprowadzenia takich dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka odnotowano nowe przypadki agranulocytozy i ciężkiej neutropenii (12 zgłoszeń, w tym 2 przypadki wymagające intensywnej opieki medycznej, w tym intubacji, oraz 8 pacjentów hospitalizowanych w celu leczenia). W związku z tym w 2021 r. dodatkowo wzmocniono działania krajowe (dodanie ostrzeżeń drukowanych na opakowaniach zewnętrznych, w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta, rozesłanie pisma informacyjnego do personelu medycznego oraz dodanie informacji na temat tego ryzyka na karcie ostrzegawczej dla pacjenta). Od czasu wprowadzenia w 2021 r. kolejnych, dodatkowo wzmocnionych działań, o których mowa powyżej, w

Finlandii zgłoszono 7 przypadków agranulocytozy i ciężkiej neutropenii, w tym 1 przypadek śmiertelny, 1 prowadzący do trwałego uszkodzenia, 1 pacjent potrzebował intensywnej opieki medycznej, a 4 pacjentów zostało hospitalizowanych w celu leczenia. Na podstawie tych nowych przypadków podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Litalgin (metamizol/pitofenon) uznał, że ryzyko wystąpienia agranulocytozy związanej z tym produktem leczniczym przewyższa korzyści płynące z jego stosowania i podjął działania w celu wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Z uwagi na brak skuteczności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka obowiązujących w Finlandii w odniesieniu do leku Litalgin oraz trudności z określeniem dalszych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, które mogłyby być skuteczne, Fimea wszczął procedurę przeglądu w celu dalszego zbadania wyżej wymienionych obaw oraz ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających metamizol.

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia agranulocytozy w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających metamizol. Obejmowało to również odpowiedzi przedłożone przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, dane z systemu EudraVigilance, literaturę naukową, opinie wyrażone przez grupę niezależnych ekspertów (grupa ekspertów ad hoc), zgłoszenia od zainteresowanych stron oraz pisemne informacje otrzymane od strony trzeciej.

PRAC uznał, że dane udostępnione w kontekście niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia, nie podważają stwierdzonej skuteczności produktów leczniczych zawierających metamizol. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia agranulocytozy związanej z produktami leczniczymi zawierającymi metamizol, nie ulega zmianie znany charakter ani wielkość ryzyka, z wyjątkiem czasu do wystąpienia (ang. *time to onset*, TTO). Na podstawie dostępnych danych poddanych przeglądowi ryzyko nadal uznaje się za rzadkie, przy czym należy zauważyć, że zgłaszane częstości występowania różnią się znacznie w zależności od podanych źródeł, a także pod względem geograficznym. Rzadkość występowania agranulocytozy wywołanej metamizolem (ang. *metamizole-induced agranulocytosis*, MIA) została potwierdzona w opiniach wyrażanych przez grupę niezależnych ekspertów i zainteresowane strony, z którymi przeprowadzono konsultacje. Wskazano, że doświadczenie w zakresie stosowania produktów leczniczych zawierających metamizol jest zasadniczo bardzo duże (podobnie jak ekspozycji pacjenta), natomiast doświadczenie w zakresie tego działania niepożądanego jest niewielkie. Niemniej jednak stało się jasne w trakcie przeglądu, że agranulocytoza może wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia i krótko po leczeniu, w przeciwieństwie do wcześniejszego założenia, że ryzyko zwiększa się głównie po tygodniu ekspozycji na lek lub w przypadku długotrwałego leczenia, co znajduje odzwierciedlenie w drukach informacyjnych niektórych produktów leczniczych zawierających metamizol.

Ogólnie rzecz biorąc, dane poddane przeglądowi wskazują, że MIA występuje w krótkim czasie TTO (mediana 7-14 dni) i pojawia się w pierwszym tygodniu leczenia w co najmniej 30-50% zbadanych przypadków. Wraz z upływem czasu obserwowano stopniowy spadek liczby przypadków. U pacjentów przyjmujących metamizol w otoczeniu ambulatoryjnym obserwowano dłuższe czasy TTO, niż w otoczeniu szpitalnym. Oszacowanie czasu latencji może jednak być niedokładne z powodu potencjalnego późnego rozpoznania agranulocytozy i niepewności przy określaniu czasu TTO w przypadkach okresowego podawania leku. Ponadto ponowna ekspozycja pacjentów na metamizol wiązała się z krótszym czasem TTO agranulocytozy. Niemniej jednak odnotowano znaczny odsetek przypadków o bardzo krótkim czasie latencji bez udokumentowanego wcześniejszego stosowania metamizolu. Brak jest dostępnych odpowiednich danych, które pozwoliłyby porównać oszacowanie ryzyka w przypadku stosowania krótkoterminowego i długoterminowego, lub też określić, jak to ryzyko zmienia się w czasie. Analiza czasu reakcji wykazała również, że dłuższe czasy latencji mogą wynikać z opóźnionej diagnozy z powodu niezgłoszenia się na czas do lekarza i są związane z gorszymi wynikami

pacjentów. Zaobserwowano również, że działanie niepożądane może pojawić się po okresach, w których podawano metamizol bez wystąpienia działań niepożądanych, co potwierdza przypuszczenie dotyczące mechanizmu działania agranulocytozy o podłożu immunologicznym, iż wcześniejsze ekspozycje mogą mieć działanie uwrażliwiające pacjentów i prowadzić do nagłego wystąpienia działania niepożądanego podczas kolejnych ekspozycji. Ponadto MIA może zostać wykryta nawet po pewnym czasie od zakończenia leczenia, co można tłumaczyć farmakokinetyką metabolitów potencjalnie odpowiedzialnych za reakcję, opóźnieniem odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko granulocytom, okresem bezobjawowym do czasu pojawienia się objawów zakażenia lub późnego zgłoszenia się do lekarza. Podsumowując, na podstawie ocenionych danych uznaje się, że MIA jest reakcją idiosynkratyczną niezależną od dawki, która może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia, a nawet krótko po jego zakończeniu. PRAC zauważył, że obecne informacje zawarte w drukach informacyjnych niektórych produktów leczniczych zawierających metamizol wskazują, że ryzyko wzrasta po jednym tygodniu leczenia lub w przypadku długotrwałego stosowania, co jednak nie znalazło poparcia w żadnym z analizowanych dowodów. PRAC uznał, że zgodnie z obecną wiedzą informację tę należy usunąć.

Jeśli chodzi o czynniki ryzyka, brak jest naukowej analizy wieloczynnikowej, która wskazywałaby na niezależne czynniki ryzyka wystąpienia agranulocytozy związanej ze stosowaniem metamizolu. Ponadto przegląd ten nie mógł ani potwierdzić, ani wykluczyć założeń dotyczących różnic etnicznych, jeśli chodzi o podatność lub rolę zakażeń leżących u podstaw choroby w przypadku jej ciężkiego przebiegu.

PRAC mógłby jednak identyfikować pacjentów z niekorzystnymi rokowaniami co do MIA. Jak opisano powyżej, przyjmuje się, że MIA jest reakcją o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się niszczeniem krążących we krwi neutrofilów za pomocą przeciwciał zależnych od leku lub wywołanych przez lek bądź za pomocą aktywowanych limfocytów T. Reakcje o podłożu immunologicznym są bardziej dotkliwe i rozwijają się szybciej po ponownej ekspozycji, w związku z czym wcześniejsza agranulocytoza spowodowana metamizolem i podobnymi substancjami, takimi jak pirazolony (np. fenazon, propyfenazon, izopropylaminofenazon) lub pirazolidyny (np. fenylobutazon, oksyfenbutazon) w wywiadzie lekarskim, naraża tych pacjentów na nieakceptowalny poziom ryzyka w przypadku późniejszego stosowania produktów leczniczych zawierających metamizol. Podobnie, jeżeli agranulocytoza występuje u pacjentów z już zaburzoną czynnością szpiku kostnego lub chorobami układu krwiotwórczego, pacjenci ci są bardziej narażeni na wystąpienie cięższej postaci agranulocytozy, a w konsekwencji gorszych wyników. Zasadniczo pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub chorobami układu krwiotwórczego wykluczono z badań ze względu na potencjalnie wyższe ryzyko cięższego przebiegu agranulocytozy, a w konsekwencji również z badań prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. PRAC zauważył, że podobne przeciwwskazania obowiązują już w przypadku niektórych produktów leczniczych zawierających metamizol, jednak stwierdził, że przeciwwskazania dla pacjentów z agranulocytozą spowodowaną metamizolem lub podobnymi substancjami w wywiadzie lekarskim lub z istniejącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub chorobami układu krwiotwórczego należy dodać do druków informacyjnych wszystkich produktów leczniczych zawierających metamizol.

Opóźnienie zgłoszenia się do lekarza po wystąpieniu objawów wydłuża czas trwania neutropenii i zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych powikłań MIA. W związku z tym niezwykle ważne jest, aby fachowy personel medyczny i pacjenci byli świadomi wczesnych objawów sugerujących agranulocytozę (np. gorączki, dreszczy, bólu gardła i bolesnych zmian błon śluzowych, zwłaszcza w jamie ustnej, nosie i gardle albo w obrębie narządów płciowych lub odbytu), znaczenia niezwłocznego przerwania leczenia w przypadku wystąpienia takich objawów oraz potrzeby jak najszybszego zgłoszenia się do lekarza. W przypadku przyjęcia metamizolu z powodu gorączki, która może być również objawem pojawiającej się agranulocytozy, utrzymująca się lub nawracająca gorączka może zostać błędnie zinterpretowana jako objaw leczzonego schorzenia, a sama agranulocytoza może

pozostać niewykryta. Podobnie u pacjentów otrzymujących antybiotykoterapię niektóre objawy wskazujące na agranulocytozę mogą być również zamaskowane. Należy zwrócić uwagę pacjentów na zachowanie czujności w sytuacjach, w których objawy mogą być zamaskowane leczonym schorzeniem lub błędnie interpretowane pod kątem leczonego schorzenia.

Fachowy personel medyczny powinien być świadomy znaczenia przeprowadzania pełnej morfologii krwi (z różnicowaniem leukocytów) u pacjentów z objawami sugerującymi obecność agranulocytozy. Na podstawie przeglądu danych PRAC stwierdził, że o ile badania morfologii krwi są niezbędne do potwierdzenia podejrzewanych przypadków MIA, nie ma dowodów na skuteczność istniejących zaleceń dotyczących regularnego monitorowania morfologii krwi u pacjentów przyjmujących metamizol w celu wczesnego wykrycia agranulocytozy, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań MIA. Rutynowa kontrola, która obecnie obowiązuje głównie w przypadku pacjentów przyjmujących metamizol przez dłuższy czas, może nie być w stanie odpowiednio wykryć tych przypadków. Jest to spowodowane krótkim czasem latencji w znacznej liczbie przypadków, gwałtownym spadkiem liczby neutrofilów oraz zaobserwowanym nagłym początkiem MIA. Należy mieć na uwadze brak uzasadnienia dla tego działania, a także opisaną rzadkość wystąpienia agranulocytozy oraz znaczną ekspozycję pacjentów na produkty lecznicze zawierające metamizol. Ponadto brak dowodów na skuteczność rutynowej kontroli morfologii krwi został również potwierdzony przez niektóre grupy zainteresowanych stron oraz przez grupę niezależnych ekspertów, którzy podkreślili brak jasnych danych naukowych uzasadniających takie zalecenie oraz informowali o obciążeniu, które rutynowa kontrola może oznaczać dla pacjentów i systemów opieki zdrowotnej. W związku z tym PRAC stwierdził, że druki informacyjne należy zaktualizować w celu usunięcia wszelkich odniesień do regularnej morfologii krwi u pacjentów leczonych produktami leczniczymi zawierającymi metamizol, jeśli jest to właściwe.

PRAC wskazał na istnienie różnic krajowych w odniesieniu do już wprowadzonych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia MIA. Uznaje się, że różnice te mogą stanowić odzwierciedlenie różnic istniejących między krajowymi systemami opieki zdrowotnej, które są co do zasady prerogatywą państw członkowskich. Choć podczas przeglądu omówiono dalsze działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka, PRAC uznał, że wczesne rozpoznanie objawów i przerwanie leczenia w przypadku ich wystąpienia ma kluczowe znaczenie dla zminimalizowania ryzyka powikłań agranulocytozy związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających metamizol. Potrzeba ta została poparta stanowiskiem zainteresowanych stron, które przedstawiły swoje opinie, a także grupy niezależnych ekspertów, z którymi konsultowano się w trakcie procedury. W związku z tym PRAC zalecił wprowadzenie zmian do druków informacyjnych w celu przekazania zaktualizowanych informacji zgodnie z obecną wiedzą, w celu ułatwienia szybkiego rozpoznawania i diagnozowania MIA. W celu zwiększenia świadomości pracowników opieki zdrowotnej na ten temat uzgodniono także brzmienie pisma informacyjnego do personelu medycznego (DHPC) oraz plan komunikacji.

W świetle powyższego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających metamizol w ich zarejestrowanych wskazaniach pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozpatrzył procedurę przewidzianą w art. 107i dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających metamizol.
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia agranulocytozy w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających metamizol. Obejmowało to również odpowiedzi przedłożone przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na

dopuszczenie do obrotu, dane z systemu EudraVigilance, literaturę naukową, opinie wyrażone przez grupę niezależnych ekspertów, zgłoszenia od zainteresowanych stron oraz pisemne informacje otrzymane od strony trzeciej.

- PRAC zwrócił uwagę na stwierdzoną skuteczność produktów leczniczych zawierających metamizol w zatwierdzonych wskazaniach.
- Na podstawie aktualnej wiedzy na temat ustalonego ryzyka wystąpienia agranulocytozy, po dokonaniu przeglądu PRAC uznał, że kluczowe znaczenie dla zminimalizowania ryzyka wystąpienia powikłań agranulocytozy wywołanej metamizolem ma: wczesne rozpoznanie objawów sugerujących agranulocytozę, przerwanie leczenia metamizolem i pilne badania kliniczne.
- Dlatego też PRAC stwierdził, że istniejące ostrzeżenia zawarte w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających metamizol wymagają aktualizacji do obecnego stanu wiedzy, w celu ułatwienia szybkiego rozpoznania i zdiagnozowania agranulocytozy wywołanej metamizolem.
- Na podstawie przeglądu danych PRAC stwierdził, że nie ma dowodów na potwierdzenie skuteczności istniejących zaleceń dotyczących regularnej kontroli morfologii krwi u pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań agranulocytozy wywołanej metamizolem. Agranulocytoza wywołana metamizolem nie jest zależna od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia oraz krótko po zakończeniu leczenia. W przypadku podejrzenia agranulocytozy należy wykonać morfologię krwi. W związku z tym PRAC stwierdził, że należy zaktualizować druki informacyjne, usuwając odniesienia do regularnej kontroli morfologii krwi u pacjentów.
- PRAC odnotował również obawy dotyczące stosowania produktów leczniczych zawierających metamizol u pacjentów z agranulocytozą wywołaną metamizolem (bądź innymi pirazolonami lub pirazolidynami) w wywiadzie lekarskim, lub u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub chorobami układu krwiotwórczego, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko rozwoju agranulocytozy. PRAC stwierdził, że przeciwwskazania do stosowania w tych grupach pacjentów powinny znaleźć odzwierciedlenie w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających metamizol.

W świetle powyższego Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających metamizol pozostaje pozytywny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych.

W związku z tym Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających metamizol.

Opinia CMDh

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CMDh zgadza się z wnioskami ogólnymi PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Wniosek ogólny

W związku z powyższym CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających metamizol pozostaje pozytywny, z zastrzeżeniem wprowadzenia opisanych powyżej zmian w drukach informacyjnych.

Dlatego CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających metamizol.