

Anexa II

Concluzii științifice

[Dacă actualul RCP și prospectul însoțitor conțin informațiile corespunzătoare la alte puncte, acestea trebuie șterse pentru a se evita repetarea informațiilor.]

Concluzii științifice

Cazuri de agranulocitoză și neutropenie gravă au continuat să fie raportate în Finlanda cu singurul medicament care conține metamizol autorizat în acest stat membru [Litalgin (metamizol/pitofenonă)], în ciuda măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor introduse în 2017 și întărite și mai mult în 2021. Această problemă gravă de siguranță, în contextul lipsei de eficacitate a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor luate în Finlanda și al dificultății de a identifica alte măsuri de reducere la minimum a riscurilor care ar putea fi eficiente, precum și relevanța acestei probleme pentru toate medicamentele care conțin metamizol au determinat autoritatea națională competentă din Finlanda (Fimea) să-și exprime îngrijorarea cu privire la raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metamizol.

În plus, pe baza cazurilor raportate după 2021, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) al Litalgin a considerat că riscul de agranulocitoză asociat cu medicamentul său este mai mare decât beneficiile și a luat măsuri pentru retragerea autorizației de punere pe piață.

La 5 iunie 2024, autoritatea națională competentă din Finlanda (Fimea) a declanșat o procedură de urgență la nivelul Uniunii în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE și a solicitat Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) să evalueze impactul preocupărilor de mai sus asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metamizol și să emită o recomandare prin care să precizeze dacă autorizațiile de punere pe piață a acestor medicamente ar trebui menținute, modificate, suspendate sau revocate.

La 5 septembrie 2024, PRAC a adoptat o recomandare, care ulterior a fost analizată de CMDh, conform articolului 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Metamizolul este un derivat de pirazon [cod anatomic terapeutic chimic (ATC): N02BB02] cu proprietăți analgezice, antipiretice și spasmolitice. Medicamentele care conțin metamizol sunt autorizate în mai multe state membre din UE și indicate pentru dureri acute și cronice severe, precum și pentru febră care nu răspunde la alte tratamente.

În Finlanda, în urma unui număr tot mai mare de cazuri de agranulocitoză și neutropenie gravă raportate în registrul finlandez al reacțiilor adverse la medicamente (ADR) între 2011-2015 (20 de rapoarte, din care 2 mortale), Fimea a limitat administrarea Litalgin la cea mai scurtă perioadă necesară, solicitând un control săptămânal al hemogramei în cazul unui tratament mai lung de o săptămână. În plus, la nivel național, au fost solicitate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor pentru a preveni riscul de agranulocitoză la pacienții finlandezi (implementate în 2017: întreruperea cutiilor cu 100 de comprimate, card de alertă pentru pacienți, scrisoare de comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, modificări în informațiile referitoare la produs). În pofida aplicării acestor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, s-au raportat cazuri noi de agranulocitoză și neutropenie gravă (12 raportări, din care 2 au necesitat terapie intensivă, inclusiv intubare, iar 8 pacienți au fost spitalizați pentru tratament). Prin urmare, măsurile naționale au fost întărite și mai mult în 2021 [adăugarea de casete de avertizare pe ambalajele exterioare, în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospect, difuzarea unei scrisori către profesioniștii din domeniul sănătății și adăugarea de informații despre acest risc pe cardul de alertă pentru pacienți]. De la implementarea, în 2021, a măsurilor suplimentare consolidate menționate mai sus, în Finlanda s-au raportat 7 cazuri de agranulocitoză și neutropenie gravă, din care 1 a fost fatal, 1 a dus la vătămări permanente, 1 pacient a avut nevoie de terapie intensivă și 4 pacienți au fost spitalizați pentru tratament. Pe baza acestor noi cazuri, DAPP-ul pentru Litalgin (metamizol/pitofenonă) a considerat că

riscul de agranulocitoză asociat cu acest medicament este mai mare decât beneficiile și a luat măsuri pentru retragerea autorizației de punere pe piață.

Având în vedere lipsa de eficacitate a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor în vigoare în Finlanda pentru Litalgin și dificultatea de a identifica alte măsuri de reducere la minimum a riscurilor care ar putea fi eficace, Fimea a declanșat deci prezenta examinare pentru a investiga mai mult preocupările menționate mai sus și impactul lor asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metamizol.

PRAC a analizat toate datele disponibile în legătură cu riscul de agranulocitoză pentru medicamentele care conțin metamizol. Acestea cu cuprins răspunsurile transmise de deținătorii APP, datele din EudraVigilance, literatura științifică, opiniile exprimate de un grup de experți independenți [grupul ad-hoc de experți (AHEG)], observațiile părților interesate și intervenția scrisă primită de la un terț.

PRAC a considerat că datele puse la dispoziție în contextul acestei proceduri de sesizare nu pun la îndoială eficacitatea stabilită a medicamentelor care conțin metamizol. În ceea ce privește riscul de agranulocitoză asociat cu medicamentele care conțin metamizol, nu există nicio schimbare a naturii și mărimii cunoscute a riscului, cu excepția timpului până la debut (TTO). Pe baza datelor disponibile analizate, riscul este considerat în continuare rar, deși se observă că incidențele raportate variază foarte mult între diferite surse, precum și geografic. Raritatea agranulocitozei induse de metamizol (AIM) a fost confirmată în opiniile comunicate de grupul ad-hoc de experți și de părțile interesate consultate. Acestea au indicat că, în general, există o vastă experiență cu medicamentele care conțin metamizol (în concordanță cu expunerea pacientului), dar numai o experiență limitată cu această reacție adversă. În cursul reevaluării a devenit însă clar că agranulocitoza poate apărea oricând în timpul tratamentului și la scurt timp după aceea, spre deosebire de supoziția anterioară conform căreia riscul este mai mare în principal după o săptămână de expunere sau după un tratament de lungă durată, reflectat în informațiile referitoare la produs ale unor medicamente care conțin metamizol.

În general, datele analizate arată că AIM apare într-un scurt TTO (valoare mediană 7-14 zile), în cel puțin 30-50 % din cazurile examinate apărând în prima săptămână de tratament. S-a observat o scădere progresivă a numărului de cazuri în timp. TTO mai lungi s-au observat la subiecți cărora li s-a administrat metamizol în condiții ambulatorii, față de pacienții internați. Estimarea precisă a latenței poate fi însă inexactă din cauza unui potențial diagnostic tardiv al agranulocitozei și a incertitudinii în determinarea TTO-urilor în cazuri de administrare intermitentă. În plus, reexpunerea pacienților la metamizol a fost asociată cu TTO-uri mai scurte ale agranulocitozei. Un procent considerabil de cazuri cu timpi de latență foarte mici s-au raportat însă fără administrarea anterioară documentată de metamizol. Nu sunt disponibile date adecvate pentru a compara estimările de risc ale administrării pe termen scurt cu cele pe termen lung sau pentru a caracteriza schimbarea riscului în timp. Analiza evoluției în timp a reacției a arătat, de asemenea, că timpi de latență mai lungi pot rezulta din întârzierea diagnosticului din cauza nesolicitării la timp de asistență medicală fiind asociați cu prognoze mai nefavorabile ale pacienților. De asemenea, s-a observat că reacția adversă putea apărea în urma unor episoade neprevăzute de administrare a metamizolului, ceea ce susține mecanismul presupus al agranulocitozei mediate imunizat, în care expunerile anterioare ar putea sensibiliza pacienții și ar putea duce la debutul rapid al evenimentului în timpul altor expuneri. În plus, AIM poate fi detectată la un anumit timp după oprirea tratamentului, ceea ce se poate explica prin farmacocinetica metaboliților potențial responsabili pentru reacție, întârzierea răspunsului imun îndreptat împotriva granulocitelor, o perioadă asimptomatică până la apariția simptomelor de infecție sau întârzierea solicitării de asistență medicală. În concluzie, pe baza datelor analizate, AIM este considerată o reacție idiosincronică nedependentă de doză, care poate apărea oricând în timpul tratamentului și chiar la scurt timp după oprirea tratamentului. PRAC a remarcat că informațiile existente furnizate în informațiile referitoare la produs pentru unele medicamente care conțin metamizol indică o creștere a riscului după o săptămână

de tratament sau administrare pe termen lung, care nu este susținută de dovezile analizate. PRAC a considerat că aceste informații trebuie eliminate conform cunoștințelor actuale.

În ceea ce privește factorii de risc, lipsește o analiză științifică multifactorială care să indice factori de risc independenți pentru agranulocitoză asociată cu administrarea metamizolului. În plus, reevaluarea nu a putut nici să confirme, nici să infirme supozițiile privind diferențele etnice de susceptibilitate sau rolul infecțiilor subiacente în cazul prognozelor mai severe.

PRAC a putut identifica însă pacienții cu prognoză proastă a AIM. După cum s-a descris mai sus, se presupune că AIM este o reacție mediată imun, caracterizată prin distrugerea neutrofilelor circulante prin anticorpi dependenți sau induși de medicament sau celule T activate. Reacțiile mediate imun sunt mai severe și se dezvoltă mai rapid la reexpunere, prin urmare agranulocitoza anterioară cauzată de metamizol și de substanțe similare, cum ar fi pirazonii (de exemplu, fenazonă, propifenazonă, isopropilaminofenazonă) sau pirazolidine (de exemplu, fenilbutazonă, oxifenbutazonă) din istoricul medical plasează acești pacienți la un nivel inacceptabil de risc dacă se administrează ulterior medicamente care conțin metamizol. De asemenea, dacă agranulocitoza apare la pacienți cu funcție medulară deja afectată sau boli ale sistemului hematopoietic, acești pacienți au un risc mai mare de agranulocitoză mai severă și, ca urmare, o prognoză mai proastă. În general, pacienții cu insuficiență a funcției medulare sau cu boli ale sistemului hematopoietic au fost excluși din studii din cauza riscului potențial mai mare de prognoză mai severă a agranulocitozei și, în consecință, din studiile post punere pe piață. Observând că există deja contraindicații similare pentru unele medicamente care conțin metamizol, PRAC a concluzionat că contraindicațiile pentru pacienții cu agranulocitoză cauzată de metamizol sau de substanțe similare din istoricul medical sau cu insuficiență medulară existentă sau boli ale sistemului hematopoietic trebuie adăugate la informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin metamizol.

Întârzierile în solicitarea de asistență medicală după apariția simptomelor măresc durata neutropeniei și probabilitatea de complicații severe ale AIM. Prin urmare, este esențial ca profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții să fie conștienți de simptomele timpurii care sugerează agranulocitoză (de exemplu, febră, frisoane, dureri în gât și modificări dureroase ale mucoasei, în special la nivelul gurii, nasului și gâtului sau al regiunii genitale sau anale), de importanța opririi imediate a tratamentului dacă apar aceste simptome și de necesitatea asistenței medicale imediate, fără întârziere. Dacă se administrează metamizol pentru febră, care poate fi tot un simptom al unei agranulocitoze emergente, febra persistentă sau recurentă poate fi interpretată greșit ca simptom al afecțiunii tratate, iar agranulocitoza poate trece neobservată. În mod similar, unele simptome care sugerează agranulocitoză pot fi mascate și la pacienții tratați cu antibiotice. Trebuie atrasă atenția pacienților pentru a fi vigilenți în situații în care simptomele pot fi mascate sau interpretate greșit din cauza afecțiunii tratate.

Pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie subliniată importanța efectuării unei hemoleucograme complete (inclusiv numărătoarea diferențială a sângelui) la pacienții cu simptome care sugerează agranulocitoză. Pe baza evaluării datelor, PRAC a concluzionat că, deși analizele hemoleucogramei sunt esențiale pentru confirmarea cazurilor suspecte de AIM, nu există dovezi care să susțină eficacitatea recomandărilor existente de monitorizare periodică a hemogramei la pacienții cărora li se administrează metamizol în scopul depistării precoce a agranulocitozei pentru reducerea riscului de complicații AIM. Este posibil ca monitorizarea de rutină aplicată în prezent în special la pacienții care iau metamizol pe termen lung să nu poată detecta în mod adecvat cazurile. Acest lucru se datorează latenței scurte înregistrate într-un procent considerabil de cazuri, scăderii bruște a numărului de neutrofile și debutului brusc de AIM observat. Lipsa de susținere pentru această măsură trebuie luată în considerare în asociere cu raritatea descrisă a agranulocitozei și în combinație cu expunerea semnificativă a pacientului la medicamente care conțin metamizol. În plus, lipsa de dovezi privind eficacitatea monitorizării de rutină a hemogramei a fost, de asemenea, confirmată de unele grupuri de părți interesate care au furnizat contribuții, precum și de AHEG, care au subliniat lipsa de

date științifice clare care să sprijine o asemenea recomandare și au menționat sarcina monitorizării de rutină asupra pacienților și sistemelor medicale. Prin urmare, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs trebuie actualizate pentru a elimina orice referire la monitorizarea regulată a hemogramei pacienților aflați în tratament cu medicamente care conțin metamizol, după caz.

PRAC a remarcat că există diferențe naționale în măsurile deja instituite pentru reducerea la minimum a AIM. Este recunoscut faptul că aceste diferențe pot reflecta diferențele dintre sistemele naționale de sănătate, care sunt, în principiu, o prerogativă a statelor membre. Deși în cursul evaluării s-au discutat și alte măsuri de reducere la minimum a riscurilor, PRAC a considerat că recunoașterea timpurie a simptomelor și întreruperea tratamentului la apariția lor sunt esențiale pentru reducerea la minimum a riscului de complicații ale agranulocitozei asociate cu administrarea medicamentelor care conțin metamizol. Această necesitate a fost susținută de părțile interesate care și-au prezentat punctele de vedere, precum și de experții AHEG consultați în cursul procedurii. Prin urmare, PRAC a recomandat modificarea informațiilor referitoare la produs pentru a transmite mesaje actualizate conform cunoștințelor actuale, pentru a facilita recunoașterea și diagnosticarea promptă a AIM. Pentru a sprijini sensibilizarea profesioniștilor din domeniul sănătății, s-a aprobat și o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu planul său de comunicare.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metamizol în indicațiile autorizate rămâne favorabil sub rezerva modificărilor recomandate pentru informațiile referitoare la produs.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât:

- PRAC a analizat procedura prevăzută la articolul 107i din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin metamizol.
- PRAC a analizat toate datele disponibile în legătură cu riscul de agranulocitoză pentru medicamentele care conțin metamizol. Acestea au cuprins răspunsurile transmise de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP), date din EudraVigilance, literatura științifică, opiniile exprimate de un grup de experți independenți, observațiile părților interesate și intervenția scrisă primită de la un terț.
- PRAC a remarcat eficacitatea stabilită a medicamentelor care conțin metamizol în indicațiile aprobate.
- Pe baza cunoștințelor actuale privind riscul stabilit de agranulocitoză în urma evaluării, PRAC a considerat că recunoașterea timpurie a simptomelor care sugerează agranulocitoză, întreruperea tratamentului cu metamizol și testarea clinică promptă sunt esențiale pentru reducerea la minimum a riscului de complicații al agranulocitozei induse de metamizol.
- Prin urmare, PRAC a concluzionat că atenționările existente în informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin metamizol au necesitat o actualizare în conformitate cu cunoștințele actuale pentru a facilita recunoașterea și diagnosticarea promptă a agranulocitozei induse de metamizol.
- Pe baza datelor analizate, PRAC a concluzionat că nu există dovezi care să susțină eficacitatea recomandărilor existente pentru monitorizarea frecventă a hemogramei la pacienți pentru a reduce riscul de complicații ale agranulocitozei induse de metamizol. Agranulocitoza indusă de metamizol nu este dependentă de doză și poate apărea oricând în timpul tratamentului și la scurt timp după oprirea tratamentului. Trebuie efectuată monitorizarea hemogramei la cazurile suspectate de agranulocitoză. Prin urmare, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la

produs trebuie actualizate pentru a elimina trimiterile la monitorizarea regulată a hemogramei pacienților.

- De asemenea, PRAC a luat notă de îngrijorările cu privire la administrarea medicamentelor care conțin metamizol la pacienți cu agranulocitoză cauzată de metamizol (sau alte pirazolone sau pirazolidine) în antecedentele medicale sau la pacienții cu insuficiență medulară existentă sau cu boli ale sistemului hematopoietic, deoarece acești pacienți au un risc crescut de granulocitoză. PRAC a concluzionat că contraindicațiile din aceste grupe de pacienți trebuie să se reflecte în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin metamizol.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metamizol rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament.

În consecință, comitetul a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin metamizol.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metamizol rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin metamizol.