

Príloha II

Vedecké závery

[Ak súčasný súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa obsahujú zodpovedajúce informácie v iných častiach, majú sa vypustiť, aby sa predišlo opakovaniu informácií.]

Vedecké závery

Vo Fínsku boli naďalej hlásené prípady agranulocytózy a závažnej neutropénie s jediným liekom obsahujúcim metamizol povoleným v tomto členskom štáte (Litalgin (metamizol/pitofenón)) napriek dodatočným opatreniam na minimalizáciu rizík, ktoré boli zavedené v roku 2017 a sprísnené v roku 2021. Táto vážna obava o bezpečnosť v súvislosti s neúčinnosťou opatrení na minimalizáciu rizík zavedených vo Fínsku a s ťažkosťami pri identifikácii ďalších opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré by mohli byť účinné, ako aj vzhľadom na relevantnosť tejto otázky pre všetky lieky obsahujúce metamizol, viedla fínsky príslušný vnútroštátny orgán (Fimea) k vyjadreniu obáv, pokiaľ ide o pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metamizol.

Okrem toho na základe prípadov nahlásených po roku 2021 držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre liek Litalgin usúdil, že riziko agranulocytózy spojené s jeho liekom prevyšuje jeho prínos a prijal opatrenia na zrušenie povolenia na uvedenie na trh.

Fínsky vnútroštátny orgán (Fimea) začal 5. júna 2024 naliehavý postup Únie podľa článku 107i smernice 2001/83/ES a požiadal Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metamizol a aby vydal odporúčanie, či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 5. septembra 2024 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Metamizol je derivát pyrazolónu (anatomicko-terapeuticko-chemický [ATC] kód: N02BB02) s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými vlastnosťami. Lieky obsahujúce metamizol sú povolené v niekoľkých členských štátoch EÚ a sú indikované pri závažnej akútnej a chronickej bolesti, ako aj pri horúčke, ktorá neodpovedá na iné liečby.

Vo Fínsku po rastúcom počte prípadov agranulocytózy a závažnej neutropénie hlásených do fínskeho registra nežiaducich reakcií na liek v období rokov 2011 – 2015 (20 hlásení, z ktorých 2 smrteľné) Fimea obmedzil používanie lieku Litalgin na čo najkratšie potrebné obdobie a dal podnet na týždenné monitorovanie krvného obrazu v prípade liečby dlhšej ako jeden týždeň. Okrem toho boli na vnútroštátnej úrovni vyžiadané ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, aby sa predišlo riziku agranulocytózy u fínskych pacientov (zavedené v roku 2017: stiahnutie 100-tabletových balení z trhu, pohotovostná karta pacienta, priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC), zmeny v informáciách o lieku). Napriek vykonávaniu týchto dodatočných opatrení na minimalizáciu rizík boli hlásené nové prípady agranulocytózy a závažnej neutropénie (12 správ, z ktorých 2 potrebovali intenzívnu starostlivosť vrátane intubácie a 8 pacientov bolo hospitalizovaných na liečbu). V roku 2021 sa preto ešte viac sprísnil vnútroštátne opatrenia (pridanie upozornení na vonkajší obal, súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa), distribúcia priameho oznámenia DHPC a doplnenie informácií o tomto riziku na pohotovostnú kartu pacienta). Od zavedenia sprísnených dodatočných opatrení v roku 2021 bolo vo Fínsku hlásených 7 prípadov agranulocytózy a závažnej neutropénie, z ktorých 1 bol smrteľný, jeden mal trvalé následky, 1 pacient potreboval intenzívnu starostlivosť a 4 pacienti boli hospitalizovaní na liečbu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre liek Litalgin (metamizol/pitofenón) na základe týchto nových prípadov usúdil, že riziko agranulocytózy spojené s týmto liekom prevyšuje prínos lieku a prijal opatrenia na stiahnutie povolenia na uvedenie na trh.

Vzhľadom na nedostatočnú účinnosť opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré boli zavedené vo Fínsku pre liek Litalgin, a ťažkosti s identifikáciou ďalších opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré budú

pravdepodobne účinné, Fimea preto inicioval toto preskúmanie s cieľom ďalej preskúmať uvedené obavy a ich vplyv na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metamizol.

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje týkajúce sa rizika agranulocytózy pri liekoch obsahujúcich metamizol. Patrili k nim odpovede, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, údaje zo systému EudraVigilance, vedecká literatúra, názory vyjadrené skupinou nezávislých odborníkov (expertná skupina ad hoc (AHEG)), podania od zainteresovaných strán a písomné vystúpenie prijaté od tretej strany.

Výbor PRAC usúdil, že údaje sprístupnené v kontexte tohto konania o postúpenej veci nespochybňujú stanovenú účinnosť liekov obsahujúcich metamizol. Pokiaľ ide o riziko agranulocytózy spojené s liekmi obsahujúcimi metamizol, nedošlo k žiadnej zmene známej povahy a rozsahu rizika s výnimkou času do nástupu (TTO). Na základe preskúmaných dostupných údajov sa riziko stále považuje za zriedkavé, pričom sa konštatuje, že nahlásené výskyty sa značne líšia medzi rôznymi zdrojmi, ako aj geograficky. Zriedkavosť agranulocytózy indukovanej metamizolom (MIA) bola potvrdená v stanoviskách, ktoré zdieľala skupina AHEG a konzultované zainteresované strany. Uviedli, že celkovo existujú rozsiahle skúsenosti s liekmi obsahujúcimi metamizol (v súlade s expozíciou pacienta), ale len obmedzené skúsenosti s touto nežiaducou reakciou. Počas preskúmania sa však ukázalo, že agranulocytóza sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby a krátko po nej, na rozdiel od predchádzajúceho predpokladu, že riziko sa zvyšuje najmä po jednom týždni expozície alebo pri dlhodobej liečbe, ktorá sa odráža v informáciách o lieku pre niektoré lieky obsahujúce metamizol.

Celkovo preskúmané údaje naznačujú, že MIA sa vyskytuje v krátkom čase do nástupu (TTO) (medián 7 – 14 dní), ktorý sa objavil v prvom týždni liečby v najmenej 30 – 50 % preskúmaných prípadov. V priebehu času sa pozoroval postupný pokles počtu prípadov. U pacientov užívajúcich metamizol v ambulantnom prostredí sa pozorovali dlhší TTO v porovnaní s nemocničným prostredím. Presný odhad latencie však môže byť nepresný vzhľadom na potenciálnu neskorú diagnózu agranulocytózy a neistotu pri určovaní TTO v prípadoch prerušovaného podávania. Okrem toho sa opätovná expozícia pacientov metamizolu spájala s kratším TTO agranulocytózy. Napriek tomu bol hlásený značný podiel prípadov s veľmi krátkymi oneskoreniami bez zdokumentovaného predchádzajúceho používania metamizolu. Nie sú k dispozícii žiadne primerané údaje na porovnanie odhadov rizika krátkodobého a dlhodobého používania alebo na charakterizáciu toho, ako sa riziko v priebehu času mení. Z analýzy časového priebehu reakcie takisto vyplynulo, že dlhšie oneskorenia môžu byť dôsledkom oneskorenej diagnostiky v dôsledku neschopnosti vyhľadať včas lekársku starostlivosť a sú spojené s horšími výsledkami pacientov. Takisto sa pozorovalo, že nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť po bezproblémových epizódach užívania metamizolu, ktoré podporuje domnelý mechanizmus agranulocytózy sprostredkovanej imunitným systémom, v ktorom by predchádzajúce expozície mohli vyvolať u pacientov citlivosť a viesť k rýchlemu nástupom udalosti počas ďalších expozícií. Okrem toho sa MIA môže zistiť až po určitom čase po prerušení liečby, čo možno vysvetliť farmakokinetikou metabolitov potenciálne zodpovedných za reakciu, oneskorením imunitnej odpovede zameranej na granulocyty, asymptomatickým obdobím až do výskytu príznakov infekcie alebo oneskorením pri vyhľadaní lekárskej starostlivosti. Na základe preskúmaných údajov sa na záver usudzuje, že MIA sa považuje za idiosynkratickú reakciu nezávislú od dávky, ktorá sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby a dokonca krátko po ukončení liečby. Výbor PRAC poznamenal, že existujúce informácie uvedené v informáciách o lieku niektorých liekov obsahujúcich metamizol naznačujú, že riziko sa zvyšuje po jednom týždni liečby alebo pri dlhodobom používaní, čo nie je podložené skúmanými dôkazmi. Výbor PRAC usúdil, že tieto informácie sa majú odstrániť v súlade so súčasnými poznatkami.

Pokiaľ ide o rizikové faktory, chýba vedecká multifaktoriálna analýza, ktorá by poukázala na nezávislé rizikové faktory agranulocytózy súvisiace s používaním metamizolu. Okrem toho sa preskúmaním nemohli potvrdiť ani vyvrátiť predpoklady etnických rozdielov v citlivosti alebo úloha základných infekcií pri závažnejších výsledkoch.

Výbor PRAC však dokázal identifikovať pacientov so zlou prognózou MIA. Ako už bolo uvedené, predpokladá sa, že MIA je reakciou spôsobenou poruchou imunity, ktorá sa vyznačuje deštrukciou cirkulujúcich neutrofilov prostredníctvom protilátok závislých od lieku alebo protilátok vyvolaných liekmi alebo aktivovaných T-buniek. Reakcie spôsobené poruchou imunity sú závažnejšie a po opakovanej expozícii sa vyvíjajú rýchlejšie, a preto predchádzajúca agranulocytóza spôsobená metamizolom a podobnými látkami, ako sú pyrazolóny (napr. fenazón, propyphenazón, izopropylaminophenazón) alebo pyrazolidíny (napr. fenylobutazón, oxyfenbutazón) v anamnéze stavia týchto pacientov do neprijateľnej úrovne rizika, ak sa následne použijú lieky obsahujúce metamizol. Podobne, ak sa agranulocytóza vyskytne u pacientov s už zhoršenou funkciou kostnej drene alebo poruchami krvotvorby, títo pacienti sú vystavení vyššiemu riziku závažnejšej agranulocytózy a následne horšiemu výsledku. Pacienti so zhoršenou funkciou kostnej drene alebo poruchami krvotvorby boli vo všeobecnosti vylúčení zo štúdií z dôvodu potenciálne vyššieho rizika závažnejších následkov agranulocytózy a následne zo štúdií po uvedení lieku na trh. Hoci výbor PRAC berie na vedomie, že podobné kontraindikácie sú už zavedené pre niektoré lieky obsahujúce metamizol, dospel k záveru, že kontraindikácie pre pacientov s agranulocytózou zapríčinenou metamizolom alebo podobnými látkami v lekárskej anamnéze alebo s existujúcou poruchou funkcie kostnej drene alebo poruchami krvotvorby sa majú pridať do informácií o lieku pre všetky lieky obsahujúce metamizol.

Ak sa lekárska starostlivosť nevyhľadá ihneď po objavení symptómov, predlžuje sa trvanie neutropénie a pravdepodobnosť závažných komplikácií MIA. Preto je veľmi dôležité, aby zdravotnícki pracovníci a pacienti boli informovaní o skorých príznakoch naznačujúcich agranulocytózu (napr. horúčka, zimnica, bolesť hrdla a bolestivé zmeny na sliznici, najmä v ústach, nose a hrdle alebo v genitálnej alebo análnej oblasti), o dôležitosti okamžitého ukončenia liečby v prípade výskytu takýchto príznakov a o potrebe okamžitej lekárskej starostlivosti. Ak sa metamizol používa na horúčku, ktorá takisto môže byť príznakom objavujúcej sa agranulocytózy, môže sa pretrvávajúca alebo opakujúca sa horúčka nesprávne interpretovať ako symptóm liečeného ochorenia a agranulocytóza môže zostať bez povšimnutia. Podobne môžu antibiotiká maskovať u pacientov aj niektoré príznaky naznačujúce agranulocytózu. Je potrebné upozorniť pacientov, aby boli ostražití v situáciách, keď príznaky môžu byť maskované alebo nesprávne interpretované liečeným ochorením.

V prípade zdravotníckych pracovníkov je potrebné zdôrazniť dôležitosť vyšetrenia kompletného krvného obrazu (vrátane diferenciálneho počtu leukocytov) u pacientov, ktorí majú príznaky naznačujúce agranulocytózu. Na základe preskúmania údajov výbor PRAC dospel k záveru, že hoci sú testy krvného obrazu nevyhnutné na potvrdenie podozrení na MIA, neexistujú dôkazy na podporu účinnosti existujúcich odporúčaní pre pravidelné sledovanie krvného obrazu u pacientov užívajúcich metamizol s cieľom včasného zistenia agranulocytózy na zníženie rizika komplikácií MIA. Bežné monitorovanie, ktoré je v súčasnosti zavedené najmä u pacientov, ktorí metamizol užívajú dlhšie obdobie, nemusí byť schopné primerane odhaliť prípady. Je to spôsobené krátkou latenciou v značnom počte prípadov, prudkým poklesom počtu neutrofilov a pozorovaným náhlym nástupom MIA. Nedostatočné dodržiavanie tohto opatrenia by sa malo zväziť spolu s opísanou zriedkavosťou agranulocytózy a v spojení so značnou expozíciou pacientov liekom obsahujúcim metamizol. Nedostatok dôkazov o účinnosti pravidelného monitorovania krvného obrazu okrem toho potvrdili aj niektoré skupiny zainteresovaných strán, ktoré poskytli vstupné informácie, a skupina AHEG, ktorá zdôraznila nedostatok jasných vedeckých údajov na podporu takéhoto odporúčania, a poukázala na zaťaženie pacientov a systémov zdravotnej starostlivosti, ktoré môže bežné monitorovanie spôsobovať. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku sa majú aktualizovať tak, aby sa v prípade potreby odstránil akýkoľvek odkaz na pravidelné monitorovanie krvného obrazu pacientov liečených liekmi obsahujúcimi metamizol.

Výbor PRAC poznamenal, že existujú rozdiely medzi jednotlivými štátmi, pokiaľ ide o opatrenia, ktoré sú už zavedené na minimalizovanie MIA. Uznáva sa, že tieto rozdiely môžu byť odrazom rozdielov

medzi vnútroštátnymi systémami zdravotnej starostlivosti, ktoré sú v zásade výsadou členských štátov. Hoci sa počas preskúmania diskutovalo o ďalších opatreniach na minimalizáciu rizika, výbor PRAC usúdil, že včasné rozpoznanie príznakov a prerušenie liečby pri ich výskyte sú rozhodujúce pre minimalizáciu rizika komplikácií agranulocytózy spojených s používaním liekov obsahujúcich metamizol. Túto potrebu podporili zainteresované strany, ktoré predložili svoje stanoviská, ako aj odborníci skupiny AHEG, s ktorými sa počas postupu konzultovalo. Výbor PRAC preto odporučil zmeny v informáciách o lieku s cieľom poskytnúť aktualizované informácie v súlade so súčasnými poznatkami, aby sa uľahčilo rýchle rozpoznanie a diagnóza MIA. Na podporu informovanosti zdravotníckych pracovníkov bolo schválené aj oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) spolu s plánom komunikácie.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metamizol vo schválených indikáciách ostáva priaznivý s podmienkou odporúčaných zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže:

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce metamizol.
- Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje týkajúce sa rizika agranulocytózy pri liekoch obsahujúcich metamizol. Patrili k nim odpovede, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, údaje zo systému EudraVigilance, vedecká literatúra, názory vyjadrené skupinou nezávislých odborníkov, podania od zainteresovaných strán a písomné vystúpenie prijaté od tretej strany.
- Výbor PRAC vzal na vedomie stanovenú účinnosť liekov obsahujúcich metamizol v schválených indikáciách.
- Výbor PRAC na základe súčasných poznatkov o preukázanom riziku agranulocytózy po preskúmaní usúdil, že včasné rozpoznanie príznakov naznačujúcich agranulocytózu, prerušenie liečby metamizolom a rýchle klinické testovanie sú rozhodujúce pre minimalizáciu rizika komplikácií agranulocytózy vyvolanej metamizolom.
- Výbor PRAC preto dospel k záveru, že existujúce upozornenia v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce metamizol je potrebné aktualizovať v súlade so súčasnými poznatkami, aby sa uľahčilo rýchle rozpoznanie a diagnostika agranulocytózy vyvolanej metamizolom.
- Na základe preskúmaných údajov výbor PRAC dospel k záveru, že neexistujú žiadne dôkazy na podporu účinnosti existujúcich odporúčaní na pravidelné sledovanie krvného obrazu u pacientov s cieľom znížiť riziko komplikácií agranulocytózy vyvolaných metamizolom. Agranulocytóza vyvolaná metamizolom nie je závislá od dávky a môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby a krátko po jej ukončení. V prípadoch podozrenia na agranulocytózu sa má vykonávať sledovanie krvného obrazu. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku sa majú aktualizovať tak, aby sa odstránili odkazy na pravidelné monitorovanie krvného obrazu pacientov.
- Výbor PRAC vzal tiež na vedomie výhrady týkajúce sa používania liekov obsahujúcich metamizol u pacientov s agranulocytózou vyvolanou metamizolom (alebo inými pyrazolínmi alebo pyrazolidínmi) v anamnéze alebo u pacientov s existujúcou poruchou funkcie kostnej drene alebo poruchami krvotvorby, pretože u týchto pacientov existuje zvýšené riziko vzniku agranulocytózy. Výbor PRAC dospel k záveru, že kontraindikácie v týchto skupinách pacientov sa majú uvádzať v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce metamizol.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti sa výbor domnieva, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metamizol ostáva priaznivý a podlieha schváleným zmenám v informáciách o lieku.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce metamizol.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metamizol ostáva priaznivý s podmienkou vyššie opísaných zmien v informáciách o lieku.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce metamizol.