

Priloga II

Znanstveni zaključki

Če veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo vsebujeta ustrezne informacije v katerih koli drugih oddelkih, jih je treba črtati, da se prepreči ponavljanje informacij.

Znanstveni zaključki

Na Finskem so še naprej poročali o primerih agranulocitoze in hude nevtropenije, in sicer z ednim zdravilom, ki vsebuje metamizol, odobrenim v tej državi članici (Litalgin (metamizol/pitofenon)), kljub dodatnim ukrepom za zmanjšanje tveganja, uvedenim leta 2017, in dodatno okrepljenim leta 2021. Zaradi tega resnega varnostnega pomisleka glede neučinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja, uvedenih na Finskem, in težav pri opredelitvi nadaljnjih ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki bodo verjetno učinkoviti, ter pomembnosti tega vprašanja za vsa zdravila, ki vsebujejo metamizol, je finski pristojni nacionalni organ (Fimea) izrazil pomisleke o razmerju med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metamizol.

Poleg tega je na podlagi primerov, o katerih so poročali po letu 2021, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Litalgin menil, da tveganje za agranulocitozo, povezano z njegovim zdravilom, presega njegove koristi, in sprejel ukrepe za umik dovoljenja za promet z zdravilom.

Finski pristojni nacionalni organ (Fimea) je 5. junija 2024 sprožil nujni postopek Unije v skladu s členom 107(i) Direktive 2001/83/ES in Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) zaprosil, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metamizol, ter izda priporočilo o tem, ali je treba dovoljenja za promet s temi zdravili ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Odbor PRAC je 5. septembra 2024 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107(k) Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Metamizol je derivat pirazolona (anatomska terapevtska kemijska [ATC] oznaka: N02BB02) z analgetičnimi, antipiretičnimi in spazmolitičnimi lastnostmi. Zdravila, ki vsebujejo metamizol, so odobrena v več državah članicah EU in so indicirana za hudo akutno in kronično bolečino ter povišano telesno temperaturo, ki se ne odziva na druga zdravljenja.

Na Finskem je po naraščajočem številu primerov agranulocitoze in hude nevtropenije, o katerih so poročali v finski register neželenih učinkov zdravil v obdobju 2011–2015 (20 poročil, od tega dva smrtna primera), je Fimea omejil uporabo zdravila Litalgin na najkrajše potrebno obdobje in spodbudil tedensko spremljanje krvne slike pri vsakem zdravljenju, ki je daljše od enega tedna. Poleg tega so bili zahtevani dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja na nacionalni ravni, da bi preprečili tveganje agranulocitoze pri finskih bolnikih (ki so bili izvedeni leta 2017: ukinitve pakiranj s 100 tabletami, opozorilna kartica za bolnika, dopis z neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce, spremembe informacij o zdravilu). Kljub izvajanju teh dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja so poročali o novih primerih agranulocitoze in hude nevtropenije (12 poročil, od katerih je bila v dveh primerih potrebna intenzivna nega, vključno z intubacijo, osem bolnikov pa je potrebovalo bolnišnično zdravljenje). Zato so bili nacionalni ukrepi v letu 2021 dodatno okrepljeni (dodano opozorilo na zunanji ovojnini, v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo, razširjanje dopisa DHPC in dodane informacije o tem tveganju na opozorilno kartico za bolnike). Od uvedbe dodatno okrepljenih dodatnih ukrepov leta 2021, navedenih zgoraj, so na Finskem poročali o sedmih primerih agranulocitoze in resne nevtropenije, od katerih je bil en primer smrten, eden je privedel do trajne poškodbe, en bolnik je potreboval intenzivno nego, štirje bolniki pa so potrebovali bolnišnično zdravljenje. Na podlagi teh novih primerov je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Litalgin (metamizol/pitofenon) ocenil, da tveganje za agranulocitozo, povezano s tem zdravilom, presega njegove koristi, in sprejel ukrepe, da se dovoljenje za promet z njim umakne.

Ker ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki se na Finskem uporabljajo za zdravilo Litalgin, niso učinkoviti, in ker je težko opredeliti nadaljnje ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki bi bili morda učinkoviti, je organ

Fimea sprožil ta pregled, da bi nadalje raziskal zgoraj navedene pomisleke in njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metamizol.

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke v zvezi s tveganjem za agranulocitozo pri zdravilih, ki vsebujejo metamizol. Ti so vključevali odgovore, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, podatke iz zbirke EudraVigilance, znanstveno literaturo, stališča, ki jih je izrazila skupina neodvisnih strokovnjakov (ad hoc strokovna skupina (AHEG), predložitve zainteresiranih strani in pisne prispevke tretje strani.

Odbor PRAC je menil, da podatki, ki so na voljo v okviru tega napotitvenega postopka, ne postavljajo pod vprašaj ugotovljene učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo metamizol. Kar zadeva tveganje agranulocitoze, povezane z zdravili, ki vsebujejo metamizol, se znana narava in obseg tveganja nista spremenila, razen časa do pojava (TTO – time-to-onset). Na podlagi pregledanih razpoložljivih podatkov se tveganje še vedno šteje za redko, vendar je treba opozoriti, da se pojavnost v poročilih zelo razlikuje tako med različnimi viri kot tudi geografsko. Redkost agranulocitoze, povzročene z metamizolom (MIA), je bila potrjena v stališčih, ki so jih delili ad hoc strokovna skupina (AHEG) in zainteresirane strani. Ta so pokazala, da na splošno obstajajo obsežne izkušnje z zdravili, ki vsebujejo metamizol (v skladu z izpostavljenostjo bolnika), vendar le omejene izkušnje s tem neželenim učinkom. Vendar je med pregledom postalo jasno, da se lahko agranulocitoza pojavi kadar koli med zdravljenjem in kmalu po njem, v nasprotju s predhodno predpostavko, da se tveganje poveča predvsem po enem tednu izpostavljenosti ali ob dolgoročnem zdravljenju, kar se odraža v informacijah o zdravilu za nekatera zdravila, ki vsebujejo metamizol.

Na splošno pregledani podatki kažejo, da se agranulocitoza, povzročena z metamizolom, pojavi znotraj kratkega TTO (mediana 7–14 dni), ki se pojavi v prvem tednu zdravljenja, v vsaj 30–50 % pregledanih primerov. Opaženo je bilo postopno zmanjšanje števila primerov glede na čas. Daljši TTO so opazili pri osebah, ki so prejemale metamizol v ambulantnem okolju v primerjavi z bolnišničnim okoljem. Vendar je lahko natančna ocena latence nenatančna zaradi morebitne pozne diagnoze agranulocitoze in negotovosti pri določanju TTO v primeru intermitentne uporabe. Poleg tega je bila ponovna izpostavljenost bolnikov metamizolu povezana s krajšim TTO agranulocitoze. Kljub temu so poročali o znatnem deležu primerov z zelo kratkimi latencami brez dokumentirane predhodne uporabe metamizola. Na voljo ni ustreznih podatkov za primerjavo ocen tveganja kratkotrajne in dolgotrajne uporabe ali opredelitev, kako se tveganje spreminja skozi čas. Analiza časovnega poteka reakcije je pokazala tudi, da so lahko daljše latence posledica zapoznele diagnoze, ker ni bilo mogoče pravočasno poiskati zdravstvene oskrbe, in so povezane s slabšimi izidi bolnikov. Opazili so tudi, da se neželeni učinek lahko pojavi po epizodah uporabe metamizola brez neželenih učinkov, kar podpira domnevni mehanizem imunske izzvane agranulocitoze, pri kateri lahko predhodne izpostavljenosti senzibilizirajo bolnike in povzročijo hiter pojav dogodka med nadaljnjimi izpostavljenostmi. Poleg tega je MIA mogoče zaznati nekaj časa po prekinitvi zdravljenja, kar je mogoče pojasniti s farmakokinetiko presnovkov, ki so potencialno odgovorni za reakcijo, zakasnitvijo imunskega odziva, usmerjenega proti granulocitom, asimptomatskim obdobjem do pojava simptomov okužbe ali zakasnitvijo pri iskanju zdravstvene oskrbe. Na podlagi pregledanih podatkov se MIA šteje za idiosinkratično reakcijo, ki ni odvisna od odmerka in se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem ali celo kmalu po prekinitvi zdravljenja. Odbor PRAC je ugotovil, da obstoječe informacije, predložene v informacijah o zdravilu za nekatera zdravila, ki vsebujejo metamizol, kažejo, da se tveganje povečuje po enem tednu zdravljenja ali ob dolgotrajni uporabi, kar ni podprto s pregledanimi dokazi. Odbor PRAC je menil, da je treba te informacije odstraniti v skladu s trenutnim vedenjem.

Kar zadeva dejavnike tveganja, ni znanstvene večfaktorske analize, ki bi kazala na neodvisne dejavnike tveganja za agranulocitozo, povezano z uporabo metamizola. Poleg tega pregled ni mogel niti potrditi niti ovreči predpostavk o etničnih razlikah v dovzetnosti ali vlogi osnovnih okužb pri hujših primerih.

Vendar pa je odbor PRAC lahko prepoznal bolnike s slabo prognozo MIA. Kot je opisano zgoraj, se domneva, da je MIA imunsko povzročena reakcija, za katero je značilno uničenje nevtrofilcev v obtoku prek protiteles, odvisnih od zdravila, ali protiteles, ki jih povzroči zdravilo, ali aktiviranih T-celic. Imunsko izzvane reakcije so hujše in se pri ponovni izpostavljenosti hitreje razvijejo, zato predhodna agranulocitoza v anamnezi, ki jo je povzročil metamizol ali podobne snovi, kot so pirazoloni (npr. fenazon, propifenazon, izopropilaminofenzon) ali pirazolidini (npr. fenilbutazon, oksifenbutazon), te bolnike izpostavlja nesprejemljivi stopnji tveganja, če se zdravila, ki vsebujejo metamizol, uporabijo naknadno. Če se agranulocitoza poleg tega pojavi pri bolnikih z že oslabljenim delovanjem kostnega mozga ali boleznimi hematopoetskega sistema, so ti bolniki izpostavljeni večjemu tveganju za hujšo agranulocitozo in posledično slabšemu izidu. Na splošno so bili bolniki z oslabljenim delovanjem kostnega mozga ali boleznimi hematopoetskega sistema izključeni iz študij zaradi morebitnega večjega tveganja hujših izidov agranulocitoze in posledično iz študij po dajanju na trg. Odbor PRAC je ob ugotovitvi, da za nekatera zdravila, ki vsebujejo metamizol, že obstajajo podobne kontraindikacije, zaključil, da je treba kontraindikacije za bolnike z agranulocitozo v anamnezi, ki jo je povzročil metamizol ali podobne snovi, ali z obstoječim oslabljenim delovanjem kostnega mozga ali boleznimi hematopoetskega sistema, dodati informacijam o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo metamizol.

Zakasnitve pri iskanju zdravniške pomoči po pojavu simptomov povečujejo trajanje nevtropenije in verjetnost hudih zapletov MIA. Zato je ključnega pomena, da se zdravstveni delavci in bolniki zavedajo zgodnjih simptomov, ki kažejo na agranulocitozo (npr. povišana telesna temperatura, mrzlica, vneto grlo in boleče spremembe sluznice, zlasti v ustih, nosu in žrelu, na spolovilih ali v predelu zadnjika), pomen takojšnje prekinitve zdravljenja, če se taki simptomi pojavijo, ter potrebo po zdravniški pomoči brez odlašanja takoj, ko je mogoče. Če se metamizol jemlje zaradi povišane telesne temperature, ki je lahko tudi simptom nastajajoče agranulocitoze, se lahko stalna ali ponavljajoča se povišana telesna temperatura napačno razlaga kot simptom zdravljene bolezni, agranulocitoza pa lahko ostane neopažena. Podobno se lahko nekateri simptomi, ki kažejo na agranulocitozo, skrijejo tudi pri bolnikih, ki prejemajo antibiotično zdravljenje. Bolnike je treba opozoriti, da so pozorni v primerih, ko so simptomi lahko zakriti ali napačno razloženi z zdravljeno boleznijo.

Pri zdravstvenih delavcih je treba poudariti pomen izvedbe celotnega štetja krvnih celic (vključno z diferencialno krvno sliko) pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na agranulocitozo. Odbor PRAC je na podlagi pregleda podatkov zaključil, da čeprav so krvne preiskave nujne za potrditev domnevnih primerov MIA, ni dokazov, ki bi podpirali učinkovitost obstoječih priporočil za redno spremljanje krvne slike pri bolnikih, ki jemljejo metamizol, s ciljem zgodnjega odkrivanja agranulocitoze za zmanjšanje tveganja zapletov, povezanih z MIA. Z rutinskim spremljanjem, ki je trenutno vzpostavljeno predvsem za bolnike, ki dolgotrajno jemljejo metamizol, morda ne bo mogoče primerov ustrezno odkriti. To je posledica kratke latence v znatnem deležu primerov, hitrega zmanjšanja števila nevtrofilcev in nenadnega nastopa MIA, ki so ga opazili. Pomanjkanje podpore za ta ukrep je treba obravnavati skupaj z opisano redkostjo agranulocitoze in v povezavi s pomembno izpostavljenostjo bolnikov zdravilom, ki vsebujejo metamizol. Poleg tega so pomanjkanje dokazov o učinkovitosti rutinskega spremljanja krvne slike potrdile tudi nekatere skupine deležnikov, ki so predložile prispevke, in skupina AHEG, ki je poudarila pomanjkanje jasnih znanstvenih podatkov v podporo takemu priporočilu ter omenila breme, ki ga lahko bolnikom in sistemom zdravstvenega varstva povzroči rutinsko spremljanje. Zato je odbor PRAC zaključil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti tako, da se po potrebi odstranijo vsi sklici na redno spremljanje krvne slike pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo metamizol.

Odbor PRAC je ugotovil, da obstajajo nacionalne razlike v zvezi z že vzpostavljenimi ukrepi za zmanjšanje MIA. Priznava se, da so te razlike lahko odraz razlik med nacionalnimi sistemi zdravstvenega varstva, ki so načeloma v pristojnosti držav članic. Medtem ko so med pregledom razpravljali o nadaljnjih ukrepih za zmanjšanje tveganja, je odbor PRAC menil, da sta zgodnje prepoznavanje simptomov in prekinitve zdravljenja ob njihovem pojavu ključnega pomena za

zmanjšanje tveganja za zaplete zaradi agranulocitoze, povezane z uporabo zdravil, ki vsebujejo metamizol. To potrebo so podprle zainteresirane strani, ki so predložile svoja stališča, in strokovnjaki skupine AHEG, s katerimi je med postopkom potekalo posvetovanje. Odbor PRAC je zato priporočil spremembe informacij o zdravilu, da se zagotovijo posodobljena sporočila v skladu s sedanjim vedenjem, s čimer se olajšata takojšnje prepoznavanje in diagnoza MIA. V podporo ozaveščenosti zdravstvenih delavcev je bilo dogovorjeno tudi neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem, skupaj z načrtom obveščanja.

Glede na navedeno je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metamizol, pri odobrenih indikacijah še vedno ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo priporočene spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 107(i) Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo metamizol.
- Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke v zvezi s tveganjem za agranulocitozo pri zdravilih, ki vsebujejo metamizol. To je vključevalo odgovore, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, podatke iz EudraVigilance, znanstveno literaturo, stališča, ki jih je izrazila skupina neodvisnih strokovnjakov, stališča deležnikov in pisne prispevke tretje strani.
- Odbor PRAC se je seznanil z ugotovljeno učinkovitostjo zdravil, ki vsebujejo metamizol, pri odobrenih indikacijah.
- Na podlagi trenutnega poznavanja ugotovljenega tveganja za agranulocitozo po pregledu je menil, da so zgodnje prepoznavanje simptomov, ki kažejo na agranulocitozo, prekinitve zdravljenja z metamizolom in takojšnje klinično testiranje ključnega pomena za zmanjšanje tveganja za zaplete agranulocitoze, ki jo povzroča metamizol.
- Zato je zaključil, da je treba obstoječa opozorila v informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo metamizol, posodobiti v skladu s trenutnim vedenjem, da se omogoči takojšnje prepoznavanje in diagnosticiranje agranulocitoze, povzročene z metamizolom.
- Na podlagi pregledanih podatkov je zaključil, da ni dokazov, ki bi podprli učinkovitost obstoječih priporočil za redno spremljanje krvne slike pri bolnikih za zmanjšanje tveganja za zaplete, povezane z agranulocitozo, ki jih povzroča metamizol. Agranulocitoza, povzročena z metamizolom, ni odvisna od odmerka in se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem in kmalu po prenehanju zdravljenja. Pri sumljivih primerih agranulocitoze je treba spremljati krvno sliko. Odbor PRAC je zato zaključil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti, da se odstranijo sklicevanja na redno spremljanje krvne slike pri bolnikih.
- Opozoril je tudi na pomisleke glede uporabe zdravil, ki vsebujejo metamizol, pri bolnikih z agranulocitozo, ki jo povzroča metamizol (ali drugi pirazoloni ali pirazolidini), v njihovi zdravstveni anamnezi ali pri bolnikih z obstoječim oslABLjenim delovanjem kostnega mozga ali boleznimi hematopoetičnega sistema, saj pri teh bolnikih obstaja povečano tveganje za razvoj agranulocitoze. Odbor PRAC je zaključil, da se morajo kontraindikacije v teh skupinah bolnikov odražati v informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo metamizol.

Glede na zgoraj navedeno je menil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metamizol, ostaja nespremenjeno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metamizol.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metamizol, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato skupina CMDh priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metamizol.