

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

[Om nuvarande produktresumé och bipacksedel innehåller identisk information i något annat avsnitt ska informationen tas bort för att undvika upprepning.]

Vetenskapliga slutsatser

Fall av agranulocytos och allvarlig neutropeni fortsatte att rapporteras i Finland i samband med användning av det enda metamizol innehållande läkemedel som är godkänt i den medlemsstaten (Litalgin (metamizol/pitofenon)), trots att ytterligare riskminimeringsåtgärder infördes 2017 och förstärktes 2021. Detta allvarliga säkerhetsproblem, med beaktande av bristen på effekt hos de riskminimeringsåtgärder som har införts i Finland och svårigheten att fastställa andra riskminimeringsåtgärder som skulle kunna vara effektiva, liksom betydelsen av denna fråga för alla metamizol innehållande läkemedel, ledde till att den behöriga myndigheten i Finland (Fimea) uttryckte farhågor om nytta-riskförhållandet för metamizol innehållande läkemedel.

På grundval av de fall som rapporterats efter 2021 ansåg innehavaren av godkännandet för försäljning av Litalgin att risken för agranulocytos i samband med användning av dess läkemedel var större än nyttan med läkemedlet och vidtog åtgärder för att återkalla sitt godkännande för försäljning.

Den 5 juni 2024 inledde Fimea ett brådskande unionsförfarande enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG och begärde att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) skulle bedöma hur dessa farhågor påverkar nytta-riskförhållandet för metamizol innehållande läkemedel samt utfärda en rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning av dessa läkemedel bör bibehållas, ändras, tillfälligt dras in eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 5 september 2024, vilken sedan behandlades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Metamizol är ett pyrazolonderivat (anatomisk terapeutisk kemisk kod [ATC-kod]): N02BB02) med smärtlindrande, febernedsättande och kramplösande egenskaper. Metamizol innehållande läkemedel är godkända i flera EU-medlemsstater och är indicerade för allvarlig akut, kronisk smärta samt för feber när denna inte svarat på andra behandlingar.

Efter att antalet fall av agranulocytos och allvarlig neutropeni som rapporterats till Finlands register över läkemedelsbiverkningar ökat under perioden 2011–2015 (20 rapporter, varav två med dödlig utgång), begränsade Fimea användningen av Litalgin i Finland till den kortast nödvändiga perioden, vilket föranledde kontroll av blodstatus varje vecka när behandlingen pågick längre än en vecka. Dessutom begärdes ytterligare riskminimeringsåtgärder på nationell nivå för att förebygga risken för agranulocytos hos patienter i Finland (detta genomfördes år 2017 och resulterade i att förpackningarna om 100 tabletter slutade säljas, patientvarningskort infördes, direktadresserade informationsbrev (DHPC-brev) skickades ut och ändringar av produktinformationen infördes). Trots införandet av dessa ytterligare åtgärder för riskminimering rapporterades nya fall av agranulocytos och allvarlig neutropeni (12 rapporterade fall, varav två behövde intensivvård med intubering och åtta patienter lades in på sjukhus för behandling). De nationella åtgärderna förstärktes därför ytterligare under 2021 (tillägg av varningstexter på ytterförpackningen, produktresumé och bipacksedel, spridning av ett direktadresserat DHPC-brev och tillägg av information om denna risk på patientinformationskortet). Sedan den ovannämnda förstärkningen av de ytterligare åtgärderna genomfördes under 2021 har sju fall av agranulocytos och allvarlig neutropeni rapporterats i Finland. I ett av dessa fall avled patienten, en annan patient fick permanenta skador, en behövde intensivvård och fyra lades in på sjukhus för behandling. På grundval av dessa nya fall ansåg innehavaren av godkännandet för försäljning av Litalgin (metamizol/pitofenon) att risken för agranulocytos i samband med detta läkemedel var större än nyttan och vidtog åtgärder för att få godkännandet för försäljning återkallat.

Mot bakgrund av den bristande effekten hos de riskminimeringsåtgärder som infördes för Litalgin i Finland och svårigheten att identifiera ytterligare riskminimeringsåtgärder som skulle kunna vara

effektiva, utlöste Fimea den aktuella granskningen för att närmare undersöka ovannämnda farhågor och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för metamizolinnehållande läkemedel.

PRAC granskade alla tillgängliga uppgifter om risken för agranulocytos i samband med behandling med metamizolinnehållande läkemedel. I detta ingick svar som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, data från EudraVigilance, vetenskaplig litteratur, synpunkter som framförts av en grupp oberoende experter (ad hoc-expertgruppen), kommentarer från intressenter och skriftliga inlägg från en tredje part.

PRAC ansåg att de uppgifter som gjorts tillgängliga i samband med detta hänskjutningsförfarande inte ifrågasätter den fastställda effekten av läkemedel som innehåller metamizol. När det gäller risken för agranulocytos i samband med metamizolinnehållande läkemedel förändras inte riskens kända karaktär och omfattning, med undantag av tiden till debut. Baserat på de uppgifter som varit tillgängliga för granskning är risken fortfarande att betrakta som sällsynt, samtidigt som det noteras att de rapporterade incidenterna varierar stort mellan olika källor och även geografiskt. Den sällsynta förekomsten av metamizolinducerad agranulocytos bekräftades av de synpunkter som framfördes av ad hoc-expertgruppen och de intressenter som rådfrågats. De uppgav att det generellt sett finns en omfattande erfarenhet av metamizolinnehållande läkemedel (i linje med patientexponeringen), men endast begränsad erfarenhet av denna biverkning. Under granskningen blev det dock tydligt att agranulocytos kan inträffa när som helst under behandlingen och under den närmaste tiden därefter, i motsats till det tidigare antagandet att risken huvudsakligen ökar efter en veckas exponering eller vid långtidsbehandling, något som också återges i produktinformationen till vissa metamizolinnehållande läkemedel.

Sammantaget visar de granskade uppgifterna att metamizolinducerad agranulocytos har en kort tid till debut (mediantid: 7–14 dagar) och uppträder under den första behandlingsveckan i minst 30–50 procent av de granskade fallen. En stegvis minskning av antalet fall över tid observerades. Längre tider till debut observerades hos patienter som fick metamizol i öppenvården jämfört med inom slutenvården. Uppskattningen av latensen kan dock vara inexact på grund av en eventuell sen diagnos av agranulocytos och osäkerhet vid bestämningen av tiden till debut vid intermittent administrering. Dessutom sågs ett samband mellan patienters återexponering för metamizol och kortare tider till debut för agranulocytos. En betydande andel av fallen med mycket kort latens rapporterades dock utan dokumenterad tidigare metamizolanvändning. Det finns inga adekvata data för att jämföra riskuppskattningar vid kortvarig respektive långvarig användning eller för att karakterisera hur risken förändras över tid. En analys av reaktionens tidsförlopp visade också att längre latens kan uppstå till följd av fördröjd diagnos på grund av att patienter inte sökt läkarvård i tid, och att detta är förknippat med sämre utfall hos patienterna. Det observerades också att biverkningen kunde uppstå efter problemfria episoder av metamizolanvändning, vilket stöder den förmodade mekanismen för immunmedierad agranulocytos där tidigare exponeringar kan orsaka känslighet hos patienter och leda till snabb händelsedebut vid återexponering. Dessutom kan metamizolinducerad agranulocytos upptäckas en viss tid efter behandlingens upphörande, vilket kan förklaras av farmakokinetiken hos de metaboliter som kan vara orsak till reaktionen, av fördröjningen av immunsvaret mot granulocyter, av en asymtomatisk period fram till uppkomsten av symtom på infektion eller av att läkarvård söktes sent. Sammanfattningsvis anses metamizolinducerad agranulocytos, baserat på de granskade uppgifterna, vara en icke dosberoende idiosynkratisk reaktion som kan inträffa när som helst under behandlingen och även under den närmaste tiden efter det att behandlingen har upphört. PRAC noterade att det i befintlig produktinformation för vissa metamizolinnehållande läkemedel anges att risken ökar efter en veckas behandling eller vid långvarig användning, något som inte styrks av de granskade beläggen. PRAC anser att denna information bör tas bort för att spegla nuvarande kunskap.

Vad gäller riskfaktorer finns det en brist på vetenskaplig multifaktoriell analys för att identifiera oberoende riskfaktorer för agranulocytos i samband med metamizolanvändning. Dessutom kunde

granskningen varken bekräfta eller tillbakavisa antagandena om etniskt betingade skillnader i känslighet eller underliggande infektioners betydelse vid allvarigare fall.

PRAC kunde dock identifiera patienter med dålig prognos för metamizolinducerad agranulocytos. Som beskrivits ovan antas metamizolinducerad agranulocytos vara en immunmedierad reaktion som kännetecknas av destruktion av cirkulerande neutrofiler genom läkemedelsberoende eller läkemedelsinducerade antikroppar eller genom aktiverade T-celler. Immunmedierade reaktioner är allvarigare och utvecklas snabbare vid återexponering. Patienter som tidigare haft agranulocytos orsakad av metamizol eller liknande substanser, som pyrazoloner (till exempel fenazon, propyfenazon, isopropylaminofenazon) eller pyrazolidiner (t.ex. fenylobutazon, oxyfenbutazon), hamnar därför på en oacceptabel risknivå om metamizolinnehållande läkemedel används därefter. På samma sätt gäller att om agranulocytos drabbar patienter med redan nedsatt benmärgsfunktion eller sjukdomar i det hematopoetiska systemet löper dessa patienter en högre risk för allvarigare agranulocytos och därmed också för sämre utfall. I regel har patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller sjukdomar i det hematopoetiska systemet uteslutits från studier på grund av en potentiellt högre risk för allvarigare utfall av agranulocytos, och därefter även från studier som gjorts efter godkännandet för försäljning. PRAC noterade att liknande kontraindikationer redan finns för vissa metamizolinnehållande läkemedel och drog slutsatsen att kontraindikationer för patienter med agranulocytos orsakad av metamizol eller liknande substanser i sin sjukdomshistoria och för patienter med befintlig nedsatt benmärgsfunktion eller sjukdomar i det hematopoetiska systemet bör läggas till i produktinformationen till alla metamizolinnehållande läkemedel.

När patienter väntar länge med att söka vård för neutropeni efter symtomdebut varar tillståndet längre och sannolikheten ökar för allvarliga komplikationer av metamizolinducerad agranulocytos. Det är därför mycket viktigt att hälso- och sjukvårdspersonal och patienter är medvetna om de tidiga symtom som tyder på agranulocytos (såsom feber, frossa, halsont och smärtsamma slemhinneförändringar, särskilt i munnen, näsan, halsen eller i köns- eller analområdet), om vikten av att omedelbart avbryta behandlingen om sådana symtom uppträder och om behovet av att söka läkarvård så snart som möjligt. Om metamizol tas mot feber, som kan vara ett av symtomen på begynnande agranulocytos, kan ihållande eller återkommande feber misstolkas som symtom på det behandlade tillståndet och leda till att agranulocytos inte upptäcks. På samma sätt kan vissa symtom som tyder på agranulocytos osynliggöras hos patienter som behandlas med antibiotika. Patienterna bör rådas att vara vaksamma i situationer där symtomen kan bli dolda eller förväxlas med det behandlade tillståndet.

Hälso- och sjukvårdspersonal bör göras uppmärksamma på vikten av att utföra en fullständig kontroll av blodvärden (inklusive differentialräkning) hos patienter med symtom som tyder på agranulocytos. På grundval av datagranskningen drog PRAC slutsatsen att kontrollen av blodvärden visserligen är avgörande för att bekräfta misstänkta fall av metamizolinducerad agranulocytos, men att det inte finns några belegg som styrker effekten av regelbunden kontroll av blodvärden i syfte att upptäcka agranulocytos tidigt och minska risken för komplikationer av metamizolinducerad agranulocytos hos patienter som tar metamizol, vilket är en åtgärd som beskrivs i befintliga rekommendationer. Den rutinmässiga övervakning som för närvarande sker riktar sig främst till patienter som långtidsbehandlas med metamizol och kan vara otillräcklig för att identifiera fall. Orsaken till detta är den korta latensen i en betydande del av fallen, den kraftiga minskningen av neutrofilantalet och den plötsliga debut av metamizolinducerad agranulocytos som observerats. Avsaknaden av stöd för denna åtgärd bör övervägas tillsammans med det faktum att agranulocytos är sällsynt (såsom beskrivits ovan) och i kombination med det faktum att patientexponeringen för metamizolinnehållande läkemedel är betydande. Dessutom bekräftades bristen på belegg för effekten av rutinmässig övervakning av blodstatus i de synpunkter som vissa intressentgrupper och ad hoc-expertgruppen lämnat. I dessa synpunkter framhölls bristen på tydliga vetenskapliga data till stöd för en sådan rekommendation och den påfrestning som denna rutinmässiga övervakning kan medföra för såväl patienter som för hälso-

och sjukvårdssystemen. PRAC drog därför slutsatsen att produktinformationen bör uppdateras genom att alla hänvisningar till regelbunden kontroll av blodstatus hos patienter som behandlas med metamizolinnerhållande läkemedel tas bort, i den mån de förekommer.

PRAC noterade att det finns nationella skillnader när det gäller de åtgärder som vidtagits för att minimera förekomsten av metamizolinducerad agranulocytos. Det konstateras att dessa olikheter kan vara ett resultat av skillnader mellan de nationella hälso- och sjukvårdssystemen, och att detta i princip faller inom ramen för varje medlemsstats befogenhet. Samtidigt som ytterligare åtgärder för riskminimering diskuterades under granskningen ansåg PRAC att tidig upptäckt av symtom och behandlingsavbrott när dessa uppträder är avgörande för att minimera risken för komplikationer av agranulocytos i samband med användning av metamizolinnerhållande läkemedel. De intressenter som lämnade synpunkter och ad hoc-expertgruppen som rådfrågades under förfarandet bekräftade detta behov. PRAC rekommenderade därför att ändringar görs i produktinformationen som speglar den uppdaterade informationen i linje med aktuell kunskap, så att metamizolinducerad agranulocytos kan upptäckas och diagnostiseras snabbt. För att sprida kännedom om detta bland sjukvårdspersonalen enades man också om ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) och tillhörande kommunikationsplan.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för metamizolinnerhållande läkemedel vid deras godkända indikationer är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de rekommenderade ändringarna görs i produktinformationen.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC övervägde förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för metamizolinnerhållande läkemedel.
- PRAC granskade alla tillgängliga uppgifter om risken för agranulocytos i samband med behandling med metamizolinnerhållande läkemedel. I detta ingick svar som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, data från EudraVigilance, vetenskaplig litteratur, synpunkter som uttryckts av en grupp oberoende experter, återkoppling från intressenter och skriftliga inlägg från en tredje part.
- PRAC noterade den fastställda effekten av metamizolinnerhållande läkemedel vid deras godkända indikationer.
- Baserat på de aktuella kunskaperna om den fastställda risken för agranulocytos efter granskningen, fann PRAC att tidig upptäckt av symtom som tyder på agranulocytos, avbrott av metamizolbehandling och omedelbar klinisk undersökning är avgörande för att minimera risken för komplikationer av metamizolinducerad agranulocytos.
- PRAC drog därför slutsatsen att befintliga varningar i produktinformationen till metamizolinnerhållande läkemedel behövde uppdateras i enlighet med den aktuella kunskapen för att underlätta snabb upptäckt och diagnos av metamizolinducerad agranulocytos.
- Baserat på de granskade uppgifterna fann PRAC att det inte finns några belegg som styrker effekten av regelbunden kontroll av blodvärden i syfte att upptäcka agranulocytos tidigt och minska risken för komplikationer av metamizolinducerad agranulocytos, vilket är en åtgärd som beskrivs i de nuvarande rekommendationerna. Metamizolinducerad agranulocytos är inte dosberoende och kan inträffa när som helst under behandlingen och under den närmaste tiden efter avslutad behandling. Blodvärden bör övervakas vid misstänkta fall av agranulocytos.

PRAC drog därför slutsatsen att produktinformationen bör uppdateras genom att hänvisningar till regelbunden kontroll av blodvärden tas bort.

- PRAC tog även hänsyn till farhågor om användningen av metamizol innehållande läkemedel hos patienter som tidigare haft agranulocytos orsakad av metamizol (eller andra pyrazoloner eller pyrazolidiner) eller hos patienter med befintlig nedsatt benmärgsfunktion eller sjukdomar i det hematopoetiska systemet, eftersom dessa patienter löper ökad risk för att utveckla agranulocytos. PRAC drog slutsatsen att kontraindikationer för dessa patientgrupper bör återspeglas i produktinformationen för läkemedel som innehåller metamizol.

Kommittén fann därför att nytta-riskförhållandet för metamizol innehållande läkemedel förblir gynnsamt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av metamizol innehållande läkemedel.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsats

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för metamizol innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt under förutsättning att ovan beskrivna ändringar görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande metamizol.