

Aspecte importante ale reuniunii

Comitetului de evaluare a riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC)

2-5 septembrie 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-september-2024>

6 septembrie 2024

EMA recomandă măsuri pentru a minimiza consecințele grave ale efectelor secundare cunoscute la analgezicul metamizol

Informațiile despre medicament vor fi actualizate pentru a crește gradul de conștientizare a riscului cunoscut de agranulocitoză și pentru a facilita detectarea și diagnosticarea precoce a acestuia

Comitetul de siguranță al EMA (PRAC) a recomandat măsuri pentru a minimiza consecințele grave ale agranulocitozei, un efect secundar cunoscut cauzat de analgezicul metamizol. Agranulocitoza implică o scădere abruptă și bruscă a granulocitelor, un tip de globule albe, care poate duce la infecții grave sau chiar fatale.

Medicamentele care conțin metamizol sunt autorizate într-un număr de țări UE pentru tratarea durerii și a febrei moderate până la severe. Utilizările autorizate variază de la o țară la alta, variind de la tratamentul durerii după intervenții chirurgicale sau leziuni la tratamentul durerii și febrei legate de cancer.

Agranulocitoza este un efect secundar cunoscut al medicamentelor care conțin metamizol, care poate apărea în orice moment în timpul tratamentului sau la scurt timp după întreruperea medicamentului și la persoanele care au utilizat metamizol anterior fără probleme. Acest efect secundar grav nu este legat de doza de metamizol utilizată. Măsurile existente pentru a minimiza acest risc variază de la o țară la alta.

După examinarea datelor privind riscul de agranulocitoză pentru metamizol, PRAC a concluzionat că avertismentele existente în *informațiile despre medicament* trebuie actualizate. Schimbările sunt menite să crească gradul de conștientizare a acestui efect secundar grav în rândul pacienților și al profesioniștilor din domeniul sănătății și să faciliteze detectarea și diagnosticarea timpurie a acestuia.

Mai multe informații sunt disponibile în comunicarea de sănătate publică a EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole>)

și în secțiunea „*Noi informații despre siguranță pentru profesioniștii din domeniul sănătății*” de mai jos.

Noi recomandări pentru a minimiza riscul de meningiom la medicamente care conțin acetat de medroxiprogesteronă

Risc crescut de meningiom observat la persoanele care iau doze mari de acetat de medroxiprogesteronă timp de câțiva ani

PRAC a recomandat măsuri pentru a minimiza riscul de meningiom, un tip de tumoare cerebrală, la medicamente care conțin acetat de medroxiprogesteronă.

Aceste medicamente sunt utilizate pentru indicații ginecologice (care includ contracepție și endometrioză) și oncologice.

Meningioamele sunt tumori ale stratului de țesut care înconjoară creierul și măduva spinării. De obicei sunt benigne (necanceroase) și cresc încet dar, în funcție de mărime sau locație, pot cauza probleme serioase.

Recomandările comitetului au urmat unei analize a datelor din studii epidemiologice, studii de caz din literatura medicală și cazuri raportate în baza de date de farmacovigilență a Uniunii Europene. Aceste date arată un risc crescut de meningiom la persoanele care iau doze mari de acetat de medroxiprogesteronă (injectabile și comprimate ≥ 100 mg) timp de câțiva ani. Deși riscul relativ de apariție a meningiomului este crescut semnificativ odată cu utilizarea acetatului de medroxiprogesteronă în doze mari, riscul absolut este foarte mic.

PRAC a recomandat ca, la pacienții care au meningiom sau au avut unul în trecut, medicamentele care conțin doze mari de acetat de medroxiprogesteronă să nu fie utilizate, cu excepția cazului în care acetatul de medroxiprogesteronă este necesar pentru tratamentul unei indicații oncologice.

PRAC a recomandat, de asemenea, ca pacienții care iau doze mari de medroxiprogesteronă să fie monitorizați pentru simptomele meningiomului, care pot include modificarea vederii, pierderea auzului sau țuit în urechi, pierderea mirosului, dureri de cap, pierderi de memorie, convulsii și slăbiciune la nivelul brațelor și picioarelor. Dacă un pacient tratat pentru o indicație non-oncologică este diagnosticat cu meningiom, tratamentul cu acetat de medroxiprogesteronă în doză mare trebuie oprit. Dacă un pacient tratat pentru o indicație oncologică este diagnosticat cu meningiom, necesitatea unui tratament suplimentar cu medroxiprogesteronă în doze mari trebuie luată în considerare cu atenție, de la caz la caz, luând în considerare beneficiile și riscurile individuale.

Informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin acetat de medroxiprogesteronă în doze mari vor fi actualizate pentru a include meningiomul ca posibil efect secundar cu frecvență necunoscută.

Mai multe informații sunt disponibile în secțiunea „*Noi informații de siguranță pentru profesioniștii din domeniul sănătății*” de mai jos.

Noi informații de siguranță pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Metamizol: măsuri pentru a minimiza consecințele grave ale riscului cunoscut de agranulocitoză

Acest DHPC va informa profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la măsurile importante pentru a minimiza consecințele grave ale riscului cunoscut de agranulocitoză idiosincronică, care poate fi fatală, la medicamentele care conțin metamizol. *Informațiile despre medicament* ale diferitelor medicamente care conțin metamizol enumeră agranulocitoza ca o reacție adversă rară sau foarte rară și, în unele cazuri, o reacție adversă a cărei frecvență nu este cunoscută. Cu toate acestea, afecțiunea poate apărea în orice moment în timpul tratamentului și chiar la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Metamizolul este contraindicat la pacienții care au avut agranulocitoză indusă de metamizol sau agranulocitoză cauzată de medicamente similare cunoscute sub numele de pirazolone sau pirazolidine, afectarea funcției măduvei osoase sau boli ale sistemului hematopoietic.

Pacienții tratați cu medicamente care conțin metamizol trebuie informați cu privire la simptomele precoce ale agranulocitozei, incluzând febră, frisoane, dureri în gât și modificări dureroase ale mucoasei, în special la nivelul gurii, nasului și gâtului sau în regiunea genitală sau anală. De asemenea, pacienții trebuie să rămână vigilenți la aceste simptome pe tot parcursul tratamentului și la scurt timp după întreruperea tratamentului, deoarece

agranulocitoza poate avea un debut întârziat. Ei trebuie să întrerupă tratamentul și să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă aceste simptome.

La pacienții cărora li se administrează antibiotice concomitent, agranulocitoza poate fi asimptomatică.

Dacă se suspectează agranulocitoză, trebuie efectuată imediat o hemoleucogramă (inclusiv hemograma diferențială) și tratamentul trebuie întrerupt înainte ca rezultatele testelor să fie disponibile. Dacă agranulocitoza este confirmată, tratamentul nu trebuie reintrodus.

Medroxiprogesteronă: risc crescut de meningiom la doze mari și după utilizare prelungită

PRAC a convenit asupra unei *comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății* (DHPC) pentru a-i informa cu privire la riscul crescut de apariție a meningiomului cu doze mari de acetat de medroxiprogesteronă (toate formulările injectabile și ≥ 100 mg orale), în primul rând după utilizarea prelungită (câțiva ani). DHPC va evidenția faptul că medicamentele care conțin doze mari de acetat de medroxiprogesteronă, atunci când sunt utilizate pentru contracepție sau indicații non-oncologice, sunt contraindicate la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom. Dacă un meningiom este diagnosticat la un pacient tratat cu acetat de medroxiprogesteronă în doze mari, tratamentul trebuie oprit.

Dacă un meningiom este diagnosticat la un pacient oncologic tratat cu acetat de medroxiprogesteronă în doze mari, necesitatea continuării tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție, de la caz la caz, luând în considerare beneficiile și riscurile individuale.

Pacienții tratați cu acetat de medroxiprogesteronă în doze mari trebuie monitorizați pentru semne și simptome de meningiom în conformitate cu practica clinică.

Medicamente pentru chimioterapie care conțin 5-fluorouracil: la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, fenotiparea deficitului de dihidropirimidindehidrogenază (DPD) prin măsurarea nivelurilor de uracil din sânge trebuie interpretată cu prudență.

Medicamentele pentru chimioterapie care conțin 5-fluorouracil (5-FU) fac parte din terapia standard pentru diferite tipuri de cancer, care includ cancerul colorectal, pancreatic, gastric, de sân și de cap și gât.

Enzima dihidropirimidindehidrogenază (DPD) este formată în ficat și ajută organismul să descompună timina și uracilul. Pacienții cu funcția afectată a enzimei DPD prezintă un risc crescut de toxicitate severă sau care pune viața în pericol atunci când sunt tratați cu 5-FU sau unul dintre precursorii acestuia.

Pentru identificarea acestor pacienți, se recomandă testarea înainte de tratament pentru deficiența DPD, în ciuda incertitudinilor privind metodologia optimă de testare.

Pacienții cu deficit complet de DPD prezintă un risc ridicat de toxicitate care pune viața în pericol sau letal și nu trebuie tratați cu 5-FU sau alte medicamente din aceeași clasă (fluoropirimidine).

Pacienții cu deficit parțial de DPD prezintă un risc crescut de toxicitate severă și care poate pune viața în pericol. Pentru a limita riscul de toxicitate severă, trebuie luată în considerare o doză inițială redusă. Dozele ulterioare pot fi crescute în absența unei toxicități grave, deoarece eficacitatea unei doze reduse nu a fost stabilită.

PRAC a convenit asupra unei DHPC pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății despre faptul că, dacă nivelurile de uracil din sânge sunt utilizate pentru a determina fenotipul DPD, rezultatul fenotipului trebuie interpretat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, deoarece insuficiența renală poate duce la creșterea nivelurilor de uracil

din sânge. Acest lucru ar putea duce la un diagnostic incorect al deficitului de DPD și, în consecință, subdozarea de 5-FU sau a altor fluoropirimidine la acești pacienți.

Odată adoptate, **DHPC-urile pentru metamizol, medroxiprogesteronă și 5-fluorouracil** vor fi diseminate profesioniștilor din domeniul sănătății de către deținătorii autorizației de punere pe piață, conform unui plan de comunicare agreat, și publicate pe pagina EMA destinată comunicărilor directe către profesioniștii din domeniul sănătății ([Direct healthcare professional communications](#)) și pe website-urile naționale ([national registers](#)) din statele membre UE.