

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wenn die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage entsprechende Informationen in anderen Abschnitten enthalten, sollten diese Informationen gestrichen werden, um eine Wiederholung zu vermeiden.]

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

In Finnland wurden weiterhin Fälle von Agranulozytose und schwerer Neutropenie im Zusammenhang mit dem einzigen in diesem Mitgliedstaat zugelassenen Metamizol enthaltenden Arzneimittel (Litalgin (Metamizol/Pitofenon)) gemeldet, und dies trotz zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung, die im Jahr 2017 eingeführt und 2021 weiter verstärkt wurden. Vor dem Hintergrund der mangelnden Wirksamkeit der in Finnland bestehenden Risikominimierungsmaßnahmen und der Schwierigkeit, weitere Risikominimierungsmaßnahmen zu ermitteln, die wahrscheinlich wirksam sein werden, sowie der Relevanz dieses Problems für alle Metamizol enthaltenden Arzneimittel hat die zuständige finnische Behörde (Fimea) Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln geäußert.

Darüber hinaus vertrat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Litalgin auf der Grundlage der nach 2021 berichteten Fälle die Auffassung, dass das Risiko einer Agranulozytose im Zusammenhang mit seinem Arzneimittel gegenüber dem Nutzen überwog, und ergriff Maßnahmen, um die Genehmigung für das Inverkehrbringen zurückzuziehen.

Am 5. Juni 2024 leitete die zuständige finnische Behörde (Fimea) ein Dringlichkeitsverfahren der Union gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln zu bewerten und eine Empfehlung dazu abzugeben, ob die Zulassungen für diese Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Der PRAC verabschiedete am 5. September 2024 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Bei Metamizol handelt es sich um ein Pyrazolonderivat (Code in der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifizierung (ATC): N02BB02) mit analgetischen, antipyretischen und spasmolytischen Eigenschaften. Metamizol enthaltende Arzneimittel sind in mehreren EU-Mitgliedstaaten zugelassen und werden angewendet bei schweren akuten und chronischen Schmerzen sowie bei Fieber, das nicht auf andere Behandlungen anspricht.

In Finnland beschränkte die Fimea nach einer steigenden Zahl von Fällen von Agranulozytose und schwerer Neutropenie, die im finnischen Register für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zwischen 2011 und 2015 erfasst wurden (20 Meldungen, wobei zwei Fälle tödlich verliefen), die Anwendung von Litalgin auf den kürzesten notwendigen Zeitraum und forderte eine wöchentliche Kontrolle des Blutbildes im Falle einer länger als einer Woche dauernden Behandlung. Darüber hinaus wurden auf nationaler Ebene zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen gefordert, um das Risiko einer Agranulozytose bei finnischen Patienten zu verhindern (im Jahr 2017 umgesetzt: Abschaffung der Packungsgröße mit 100 Tabletten, Einführung einer Patienteninformationskarte, direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC), Änderungen der Produktinformationen). Trotz der Umsetzung dieser zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden neue Fälle von Agranulozytose und schwerer Neutropenie gemeldet (12 Meldungen, wobei in zwei Fällen eine intensive Behandlung, einschließlich Intubation, erforderlich war und acht Patienten stationär behandelt wurden). Daher wurden die nationalen Maßnahmen im Jahr 2021 weiter gestärkt (Einführung von Warnhinweisen auf den Umkartons, in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in der Packungsbeilage, Versand eines Schreibens an das medizinische Fachpersonal (DHPC) und Ergänzung von Informationen zu diesem Risiko auf der Patienteninformationskarte). Seit der Umsetzung der oben genannten weiter verstärkten Zusatzmaßnahmen im Jahr 2021 wurden in Finnland 7 Fälle von Agranulozytose und

schwerer Neutropenie gemeldet, von denen einer tödlich verlief, einer zu dauerhaften Folgeschäden führte, einer eine Intensivbehandlung des Patienten erforderte und vier eine stationäre Behandlung nach sich zogen. Auf der Grundlage dieser neuen Fälle vertrat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Litalgin (Metamizol/Pitofenon) die Auffassung, dass das mit diesem Arzneimittel verbundene Risiko einer Agranulozytose seinen Nutzen überwog, und ergriff Maßnahmen, um die Genehmigung für das Inverkehrbringen zurückzuziehen.

Angesichts der mangelnden Wirksamkeit der in Finnland bestehenden Risikominimierungsmaßnahmen und der Schwierigkeit, weitere Risikominimierungsmaßnahmen zu ermitteln, die wahrscheinlich wirksam sein werden, hat die Fimea dieses Überprüfungsverfahren eingeleitet, um den vorstehenden Sicherheitsbedenken im Detail nachzugehen und ihre Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln genauer zu analysieren.

Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko einer Agranulozytose bei Metamizol enthaltenden Arzneimitteln. Dazu gehörten die Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Daten aus EudraVigilance, wissenschaftliche Literatur, die Ansichten einer Gruppe unabhängiger Experten (Ad-hoc-Expertengruppe (AHEG)), Beiträge von Interessenträgern und schriftliche Beiträge eines Dritten.

Der PRAC war der Auffassung, dass die im Rahmen dieses Befassungsverfahrens zur Verfügung gestellten Daten die nachgewiesene Wirksamkeit Metamizol enthaltender Arzneimittel nicht infrage stellen. In Bezug auf das Risiko einer Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol enthaltenden Arzneimitteln gibt es keine Änderung der bekannten Art und des Ausmaßes des Risikos mit Ausnahme der Zeit bis zum Einsetzen (TTO). Auf der Grundlage der überprüften verfügbaren Daten wird das Risiko nach wie vor als selten eingestuft, während festgestellt wird, dass die berichteten Inzidenzen sowohl in den verschiedenen Quellen als auch in geografischer Hinsicht stark variieren. Die Seltenheit der metamizolinduzierten Agranulozytose (MIA) wurde in den von der AHEG und den konsultierten Interessenträgern beigesteuerten Ansichten bestätigt. Sie wiesen darauf hin, dass insgesamt umfassende Erfahrungen mit Metamizol enthaltenden Arzneimitteln (im Einklang mit der Patientenexposition) vorliegen, jedoch nur begrenzte Erfahrungen mit dieser Nebenwirkung gemacht wurden. Im Rahmen der Überprüfung wurde jedoch deutlich, dass Agranulozytose jederzeit während der Behandlung und kurz danach auftreten kann. Dies steht im Widerspruch zur vorherigen Annahme, dass das Risiko hauptsächlich nach einer Woche Exposition oder bei einer Langzeitanwendung erhöht ist, was sich in der Produktinformation einiger Metamizol enthaltender Arzneimittel widerspiegelt.

Insgesamt weisen die überprüften Daten darauf hin, dass MIA innerhalb einer kurzen TTO (Median von 7-14 Tagen) auftritt. In mindestens 30-50 % der überprüften Fälle geschah dies in der ersten Behandlungswoche. Es wurde ein schrittweiser Rückgang der Anzahl der Fälle im Zeitverlauf beobachtet. Bei Patienten, die Metamizol ambulant erhielten, wurden im Vergleich zu stationär behandelten Patienten längere TTOs beobachtet. Eine genaue Schätzung der Latenzzeit kann jedoch aufgrund einer möglichen späten Diagnose einer Agranulozytose und einer Unsicherheit bei der Bestimmung der TTO in Fällen intermittierender Anwendung unrichtig sein. Darüber hinaus wurde die erneute Exposition der Patienten gegenüber Metamizol mit kürzeren TTOs der Agranulozytose in Verbindung gebracht. Dennoch wurde ein beträchtlicher Anteil von Fällen mit sehr kurzen Latenzzeiten ohne dokumentierte vorherige Metamizolanwendung gemeldet. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Risikoschätzungen der kurzzeitigen Anwendung mit der Langzeitanwendung zu vergleichen oder um zu charakterisieren, wie sich das Risiko im Laufe der Zeit ändert. Eine Analyse des zeitlichen Reaktionsverlaufs zeigte auch, dass längere Latenzzeiten durch eine verzögerte Diagnose verursacht werden können, weil keine rechtzeitige ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wird, und mit schlechteren Verläufen verbunden sind. Es wurde auch beobachtet, dass die Nebenwirkung nach komplikationslosen Metamizol-Anwendungsepisoden auftreten konnte, was den angenommenen Mechanismus der immunvermittelten Agranulozytose unterstützt, bei dem frühere Expositionen

Patienten sensibilisieren und zu einem raschen Einsetzen des Ereignisses während weiterer Expositionen führen können. Darüber hinaus kann MIA einige Zeit nach Beendigung der Behandlung nachgewiesen werden, was durch die Pharmakokinetik der Metaboliten, die möglicherweise für die Reaktion verantwortlich sind, die Verzögerung der Immunreaktion gegen Granulozyten, einen asymptomatischen Zeitraum bis zum Auftreten von Infektionssymptomen oder Verzögerungen bei der Inanspruchnahme medizinischer Versorgung erklärt werden kann. Abschließend wird auf der Grundlage der überprüften Daten die Schwere der Erkrankung als nicht dosisabhängige idiosynkratische Reaktion angesehen, die jederzeit während der Behandlung und sogar kurz nach dem Absetzen der Behandlung auftreten kann. Der PRAC stellte fest, dass die Informationen in den Produktinformationen einiger Metamizol enthaltender Arzneimittel darauf hindeuten, dass das Risiko nach einer Behandlungswoche oder bei langfristiger Anwendung steigt, was durch die überprüften Nachweise nicht belegt wird. Der PRAC war der Auffassung, dass diese Informationen im Einklang mit dem aktuellen Kenntnisstand gestrichen werden sollten.

Hinsichtlich der Risikofaktoren fehlt es an wissenschaftlichen multifaktoriellen Analysen, die auf unabhängige Risikofaktoren für Agranulozytose im Zusammenhang mit der Anwendung von Metamizol hindeuten. Darüber hinaus konnte die Überprüfung weder die Annahmen über ethnische Unterschiede bei der Anfälligkeit noch die Rolle der zugrunde liegenden Infektionen bei schwerwiegenderen Ergebnissen bestätigen oder widerlegen.

Der PRAC konnte jedoch Patienten mit schlechter MIA-Prognose ermitteln. Wie oben beschrieben wird MIA als eine immunvermittelte Reaktion betrachtet, die durch die Zerstörung der zirkulierenden Neutrophilen durch arzneimittelabhängige oder arzneimittelinduzierte Antikörper oder aktivierte T-Zellen gekennzeichnet ist. Immunvermittelte Reaktionen sind schwerwiegender und entwickeln sich nach erneuter Exposition schneller, weshalb eine durch Metamizol und ähnliche Stoffe wie Pyrazolone (z. B. Phenazon, Propyphenazon, Isopropylaminophenazon) oder Pyrazolidine (z. B. Phenylbutazon, Oxyphenbutazon) in der Anamnese verursachte vorherige Agranulozytose diese Patienten einem inakzeptablen Risiko aussetzt, wenn später Metamizol enthaltende Arzneimittel angewendet werden. Wenn Agranulozytose bei Patienten mit bereits beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems auftritt, haben diese Patienten zudem ein höheres Risiko für eine schwerere Agranulozytose und folglich einen schlechteren Verlauf. Im Allgemeinen wurden Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkfunktion oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems aufgrund eines potenziell höheren Risikos für schwerwiegendere Folgen einer Agranulozytose aus den Studien und folglich aus Studien nach dem Inverkehrbringen ausgeschlossen. Der PRAC stellte zwar fest, dass für einige Metamizol enthaltende Arzneimittel bereits ähnliche Gegenanzeigen bestehen, kam jedoch zu dem Schluss, dass Gegenanzeigen für Patienten mit Agranulozytose in der Anamnese, die durch Metamizol oder ähnliche Stoffe verursacht wurde, oder mit bestehender eingeschränkter Knochenmarkfunktion oder bestehenden Erkrankungen des hämatopoetischen Systems in die Produktinformation aller Metamizol enthaltenden Arzneimittel aufzunehmen sind.

Verzögerungen bei der Suche nach medizinischer Hilfe nach dem Auftreten von Symptomen erhöhen die Dauer der Neutropenie und die Wahrscheinlichkeit schwerer Komplikationen von MIA. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass sich Angehörige der Gesundheitsberufe und die Patienten der frühen Symptome bewusst sind, die auf eine Agranulozytose hindeuten (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhafte Schleimhautveränderungen, insbesondere im Mund-, Nasen- und Rachenraum oder im Genital- oder Analbereich). Zudem sollten sie sich der Bedeutung eines sofortigen Abbruchs der Behandlung im Falle des Auftretens solcher Symptome und der Notwendigkeit der schnellstmöglichen Inanspruchnahme medizinischer Hilfe bewusst sein. Wenn Metamizol zur Fiebersenkung angewendet wird (Fieber kann auch ein Symptom einer entstehenden Agranulozytose sein), kann anhaltendes oder wiederkehrendes Fieber fälschlicherweise als Symptom der behandelten Erkrankung gedeutet werden, und die Agranulozytose kann unbemerkt bleiben. Ebenso können einige

Symptome, die auf eine Agranulozytose hindeuten, auch bei Patienten überdeckt werden, die eine Antibiotikatherapie erhalten. Patienten sollten aufgefordert werden, in Situationen wachsam zu sein, in denen Symptome überdeckt oder angesichts der behandelten Beschwerden falsch gedeutet werden können.

Medizinische Fachkräfte sollten darüber aufgeklärt werden, wie wichtig es ist, bei Patienten mit Symptomen, die auf eine Agranulozytose hindeuten, ein vollständiges Blutbild (einschließlich eines Differenzialblutbilds) zu erstellen. Auf der Grundlage der geprüften Daten gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass, wenngleich Blutwerte für die Bestätigung von Verdachtsfällen von MIA unabdingbar sind, keine Nachweise vorliegen, die die Wirksamkeit bestehender Empfehlungen für eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds bei Patienten, die Metamizol einnehmen, zwecks frühzeitiger Erkennung von Agranulozytose, um das Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit MIA zu verringern, unterstützen würden. Die routinemäßige Kontrolle, die derzeit hauptsächlich für Patienten, die Metamizol über einen längeren Zeitraum einnehmen, durchgeführt wird, ermöglicht womöglich keine angemessene Erkennung von Fällen. Dies ist auf die kurze Latenzzeit bei einem erheblichen Anteil der Fälle, den starken Rückgang der Neutrophilenzahl und den abrupten Einsetzen von MIA zurückzuführen. Die mangelnde Unterstützung für diese Maßnahme sollte zusammen mit der beschriebenen Seltenheit der Agranulozytose und in Verbindung mit einer erheblichen Exposition der Patienten gegenüber Metamizol enthaltenden Arzneimitteln betrachtet werden. Darüber hinaus wurde der Mangel an Evidenz für die Wirksamkeit der routinemäßigen Kontrolle des Blutbilds auch von einigen beitragenden Interessengruppen sowie von der AHEG bestätigt, die den Mangel an klaren wissenschaftlichen Daten zur Unterstützung einer solchen Empfehlung hervorhob und auf die Belastung hinwies, die die routinemäßige Kontrolle für die Patienten und die Gesundheitssysteme verursachen kann. Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen aktualisiert werden sollten, um alle Verweise auf regelmäßige Blutbildüberwachung von Patienten, die mit Metamizol enthaltenden Arzneimitteln behandelt werden, zu streichen, soweit dies angemessen ist.

Der PRAC stellte fest, dass in Bezug auf bereits bestehende Maßnahmen zur Minimierung der MIA nationale Unterschiede bestehen. Es wird anerkannt, dass diese Unterschiede Ausdruck der verschiedenartigen nationalen Gesundheitssysteme sein können, deren Gestaltung im Prinzip ein Vorrecht der Mitgliedstaaten ist. Während im Rahmen der Überprüfung weitere Maßnahmen zur Risikominimierung erörtert wurden, war der PRAC der Auffassung, dass die frühzeitige Erkennung von Symptomen und eine Unterbrechung der Behandlung bei deren Auftreten entscheidend sind, um das Risiko von Komplikationen einer Agranulozytose im Zusammenhang mit der Anwendung Metamizol enthaltender Arzneimittel zu minimieren. Diese Notwendigkeit wurde von den Interessenträgern, die ihre Stellungnahmen einreichten, sowie von den während des Verfahrens konsultierten Experten der AHEG unterstützt. Daher empfahl der PRAC die Änderungen an der Produktinformation, um aktualisierte Informationen im Einklang mit dem aktuellen Kenntnisstand zu vermitteln und so die umgehende Erkennung und Diagnose von MIA zu erleichtern. Zur Unterstützung der Sensibilisierung der Angehörigen der Gesundheitsberufe wurde auch ein Schreiben an das medizinische Fachpersonal (DHPC) zusammen mit einem Kommunikationsplan vereinbart.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen der Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für Metamizol enthaltende Arzneimittel.

- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko einer Agranulozytose bei Metamizol enthaltenden Arzneimitteln. Dazu gehörten die Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Daten aus EudraVigilance, wissenschaftliche Literatur, die Ansichten einer Gruppe unabhängiger Experten, Beiträge von Interessenträgern und schriftliche Beiträge eines Dritten.
- Der PRAC nahm die nachgewiesene Wirksamkeit von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten zur Kenntnis.
- Der PRAC vertrat auf der Grundlage des derzeitigen Wissens über das festgestellte Risiko einer Agranulozytose nach der Überprüfung die Auffassung, dass die frühzeitige Erkennung von Symptomen, die auf Agranulozytose hindeuten, die Unterbrechung der Behandlung von Metamizol und unverzügliche klinische Tests entscheidend sind, um das Risiko von Komplikationen durch metamizolinduzierte Agranulozytose zu minimieren.
- Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die bestehenden Warnhinweise in der Produktinformation von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln entsprechend dem aktuellen Kenntnisstand aktualisiert werden müssen, um die unverzügliche Erkennung und Diagnose einer metamizolinduzierten Agranulozytose zu erleichtern.
- Auf der Grundlage der überprüften Daten gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass keine Belege vorliegen, die die Wirksamkeit bestehender Empfehlungen für eine regelmäßige Blutbildkontrolle bei Patienten zur Verringerung des Risikos von metamizolinduzierten Agranulozytose-Komplikationen stützen. Metamizolinduzierte Agranulozytose ist nicht dosisabhängig und kann jederzeit während und kurz nach der Behandlung auftreten. Bei Verdacht auf Agranulozytose sollte das Blutbild kontrolliert werden. Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass die Produktinformationen aktualisiert werden sollten, um Hinweise auf eine regelmäßige Blutbildkontrolle bei den Patienten zu streichen.
- Der PRAC äußerte auch Bedenken hinsichtlich der Anwendung von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln bei Patienten mit Agranulozytose, die durch Metamizol (oder andere Pyrazolone oder Pyrazolidine) verursacht werden, in der Anamnese oder bei Patienten mit einer bestehenden beeinträchtigten Knochenmarkfunktion oder bestehenden Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, da diese Patienten einem erhöhten Agranulozytoserisiko ausgesetzt sind. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass in den Produktinformationen von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln Gegenanzeigen für diese Patientengruppen berücksichtigt werden sollten.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an der Produktinformation positiv bleibt.

Aus diesem Grund sprach der Ausschuss eine Empfehlung für eine Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Metamizol enthaltender Arzneimittel aus.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Allgemeine Schlussfolgerung

Die CHMP ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen für das Inverkehrbringen von Metamizol enthaltenden Arzneimitteln.