

Anexo II

Conclusiones científicas

[Si la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) y el prospecto actuales contienen información correspondiente en cualquier otra sección, deben eliminarse para evitar la repetición de la información].

Conclusiones científicas

Se siguieron notificando casos de agranulocitosis y neutropenia grave en Finlandia con el único medicamento que contiene metamizol autorizado en este Estado miembro [Litalgin (metamizol/pitofenona)] a pesar de las medidas adicionales de minimización del riesgo introducidas en 2017 y reforzadas en 2021. Teniendo en cuenta la falta de eficacia de las medidas de minimización de riesgos vigentes en Finlandia, de la dificultad de identificar otras medidas de minimización de riesgos que puedan ser eficaces y la importancia de esta cuestión para todos los medicamentos que contienen metamizol, este grave problema de seguridad llevó a la autoridad nacional competente finlandesa (Fimea) a plantear dudas sobre la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen metamizol.

Además, sobre la base de los casos notificados después de 2021, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de Litalgin consideró que el riesgo de agranulocitosis asociada a su medicamento era mayor que su beneficio y tomó medidas para retirar su autorización de comercialización.

El 5 de junio de 2024, la autoridad nacional competente de Finlandia (Fimea) inició un procedimiento urgente de la Unión de conformidad con el artículo 107*decies* de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metamizol y emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización de estos productos.

El PRAC adoptó una recomendación el 5 de septiembre de 2024 que después fue examinada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107*duodecies* de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El metamizol es un derivado de la pirazolona [código químico terapéutico anatómico (ATC): N02BB02] con propiedades analgésicas, antipiréticas y espasmolíticas. Los medicamentos que contienen metamizol están autorizados en varios Estados miembros de la UE y están indicados para el dolor agudo y crónico grave, así como para la fiebre, que no responde a otros tratamientos.

En Finlandia, tras el aumento del número de casos de agranulocitosis y neutropenia grave notificados al registro finlandés de reacciones adversas a medicamentos (RAM) entre 2011 y 2015 (20 notificaciones, de las cuales 2 mortales), Fimea restringió el uso de Litalgin al periodo más breve necesario e instó a realizar un seguimiento semanal del recuento sanguíneo en caso de tratamiento superior a una semana. Además, se solicitaron medidas adicionales de minimización de riesgos a nivel nacional para prevenir el riesgo de agranulocitosis en pacientes finlandeses (aplicadas en 2017: suspensión de los envases de 100 comprimidos, tarjeta de alerta para los pacientes, carta de comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC), cambios en la información sobre el producto). A pesar de la aplicación de estas medidas adicionales de minimización de riesgos, se notificaron nuevos casos de agranulocitosis y neutropenia grave (12 informes, de los cuales 2 necesitaron cuidados intensivos, incluida intubación, y 8 pacientes fueron hospitalizados para ser tratados). Por consiguiente, las medidas nacionales se reforzaron en 2021 (adición de advertencias en recuadros en el embalaje exterior, ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) y prospecto, comunicación a través de un escrito a los profesionales sanitarios y adición de información sobre los riesgos en la tarjeta de alerta para el paciente). Desde la aplicación en 2021 de las medidas adicionales reforzadas anteriormente mencionadas, se han notificado 7 casos de agranulocitosis y neutropenia grave en Finlandia, de los cuales 1 fue mortal, 1 produjo una lesión permanente, 1 paciente necesitó cuidados intensivos y 4 pacientes fueron hospitalizados para tratamiento. Basándose

en estos nuevos casos, el TAC de Litalgin (metamizol/pitofenona) consideró que el riesgo de agranulocitosis asociada a este medicamento era mayor que su beneficio y tomó medidas para retirar su autorización de comercialización.

En vista de la falta de eficacia de las medidas de minimización de riesgos vigentes en Finlandia para Litalgin y de la dificultad de identificar otras medidas de minimización de riesgos que pudieran ser eficaces, Fimea puso en marcha la presente revisión con el fin de seguir investigando las preocupaciones mencionadas y su impacto en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen metamizol.

El PRAC revisó la totalidad de los datos disponibles en relación con el riesgo de agranulocitosis de los medicamentos que contienen metamizol, entre ellos las respuestas presentadas por los titulares de la autorización de comercialización, los datos de EudraVigilance, la literatura científica, las opiniones expresadas por un grupo de expertos independientes [grupo de expertos ad hoc (AHEG)], las observaciones de las partes interesadas y la intervención escrita de un tercero.

El PRAC consideró que los datos disponibles en el contexto de este procedimiento de arbitraje no cuestionan la eficacia demostrada de los medicamentos que contienen metamizol. Con respecto al riesgo de agranulocitosis asociada a los medicamentos que contienen metamizol, no se han producido cambios respecto a la naturaleza y la magnitud conocidas del riesgo, a excepción del tiempo hasta la aparición. Los datos disponibles revisados sugieren que el riesgo se sigue considerando raro, aunque se observa que las incidencias notificadas varían mucho de una fuente a otra y presentan grandes diferencias entre los países. La rareza de la agranulocitosis asociada a metamizol (MIA) se confirmó en los comentarios compartidos por el grupo de expertos ad hoc y las partes interesadas consultadas que indicaron que, en general, existe una amplia experiencia con medicamentos que contienen metamizol (en consonancia con la exposición del paciente), pero solo una experiencia limitada con esta reacción adversa. Sin embargo, durante la revisión quedó claro que la agranulocitosis puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento y poco después de este, a diferencia de la anterior presunción de que el riesgo aumenta principalmente después de una semana de exposición o de un tratamiento a largo plazo que era lo que se reflejaba en la información sobre el producto de algunos medicamentos que contienen metamizol.

En general, los datos revisados indican que la MIA se produce en un corto espacio de tiempo hasta la aparición (una media de 7 a 14 días) y aparece en la primera semana de tratamiento en al menos el 30-50 % de los casos examinados. Se observó una disminución progresiva del número de casos a lo largo del tiempo. Se observó un tiempo hasta la aparición más largo en los pacientes que recibieron metamizol en el contexto ambulatorio en comparación con los pacientes hospitalizados. Sin embargo, una estimación precisa de la latencia puede ser inexacta debido a un posible diagnóstico tardío de agranulocitosis y a la incertidumbre en la determinación del tiempo hasta la aparición en casos de administración intermitente. Además, la reexposición de los pacientes al metamizol se asoció a tiempos de aparición de la agranulocitosis más cortos. Sin embargo, se notificó una proporción considerable de casos con latencias muy cortas sin un uso previo documentado de metamizol. No se dispone de datos adecuados para comparar las estimaciones de riesgo del uso a corto plazo frente al uso a largo plazo ni para caracterizar cómo cambia el riesgo a lo largo del tiempo. El análisis de la evolución de la reacción en el tiempo también puso de manifiesto que los periodos de latencia más largos podrían ser consecuencia de un retraso en el diagnóstico por no haber buscado atención médica a tiempo y estaban asociados a peores resultados para los pacientes. También se observó que las reacciones adversas podían producirse después de episodios adversos por el uso de metamizol, lo que respalda el presunto mecanismo de inmunidad por agranulocitosis, en el que exposiciones previas podrían sensibilizar a los pacientes y provocar la rápida aparición de acontecimientos durante exposiciones posteriores. Además, la MIA puede detectarse algún tiempo después de la interrupción del tratamiento, lo que puede explicarse por la farmacocinética de los metabolitos potencialmente

responsables de la reacción, el retraso de la respuesta inmunitaria dirigida contra los granulocitos, un período asintomático hasta la aparición de síntomas de infección o retrasos en la búsqueda de atención médica. En conclusión, sobre la base de los datos revisados, la MIA se considera una reacción idiosincrática no dependiente de la dosis, que puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento e incluso poco después de la interrupción del tratamiento. El PRAC señaló que la información existente facilitada en la información sobre el producto de algunos medicamentos que contienen metamizol indica que el riesgo aumenta después de una semana de tratamiento o de su uso a largo plazo, lo cual no se ve corroborado por las pruebas revisadas. El PRAC consideró que esta información debía suprimirse en consonancia con los que se sabe actualmente.

En cuanto a los factores de riesgo, no hay análisis científicos multifactoriales que indiquen la existencia de factores de riesgo independientes para la agranulocitosis relacionada con el uso del metamizol. Además, la revisión no pudo confirmar ni refutar las suposiciones de diferencias étnicas en la susceptibilidad o el papel de las infecciones subyacentes en los resultados más graves.

Sin embargo, el PRAC ha podido identificar a pacientes de MIA con mal pronóstico. Como se ha descrito anteriormente, se supone que la MIA es una reacción de mediación inmunitaria caracterizada por la destrucción de neutrófilos circulantes a través de anticuerpos dependientes o inducidos por fármacos o de células T activadas. Las reacciones de mediación inmunitaria son más graves y se desarrollan más rápidamente en caso de reexposición, por lo que si los pacientes tienen antecedentes médicos de agranulocitosis causada por metamizol y sustancias similares como las pirazolonas (p. ej., fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona) o pirazolidinas (p. ej. fenilbutazona, oxifenbutazona) estarían expuestos a un nivel de riesgo inaceptable si utilizarán más adelante medicamentos que contuviesen metamizol. Asimismo, si la agranulocitosis se produce en pacientes con la función de la médula ósea ya alterada o enfermedades del sistema hematopoyético, estos pacientes tienen un mayor riesgo de agranulocitosis más grave y, en consecuencia, peor pronóstico. En general, los pacientes con insuficiencia de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético se han excluido de los estudios debido al posible mayor riesgo de desenlaces más graves de agranulocitosis y, en consecuencia, de los estudios posteriores a la comercialización. Aunque señala que ya existen contraindicaciones similares para algunos medicamentos que contienen metamizol, el PRAC concluyó que a la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen metamizol deben añadirse contraindicaciones para los pacientes que en sus antecedentes clínicos figuren que han tenido agranulocitosis causada por metamizol o sustancias similares o presenten una alteración de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.

La consulta tardía a un médico tras la aparición de síntomas aumenta la duración de la neutropenia y la probabilidad de complicaciones graves de la MIA. Por consiguiente, es fundamental que los profesionales sanitarios y los pacientes sean conscientes de los primeros síntomas indicativos de agranulocitosis (p. ej., fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, la nariz y la garganta o en la región genital o anal), de la importancia de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que aparezcan dichos síntomas y de la necesidad de buscar atención médica lo antes posible y sin demora. Si se toma metamizol para la fiebre, que también puede ser un síntoma de una agranulocitosis emergente, la fiebre persistente o recurrente puede malinterpretarse como síntoma de la enfermedad tratada, y la agranulocitosis puede pasar desapercibida. Del mismo modo, algunos síntomas sugestivos de agranulocitosis podrían quedar enmascarados en pacientes que reciben terapia antibiótica. Se debe llamar la atención de los pacientes para que estén atentos en situaciones en las que los síntomas puedan quedar enmascarados o malinterpretarse con la enfermedad tratada.

Debe hacerse hincapié en la importancia de realizar un recuento completo de glóbulos sanguíneos (incluido el recuento diferencial de sangre) en pacientes que presenten síntomas que sugieran la agranulocitosis en el caso de los medicamentos peligrosos. Sobre la base de la revisión de los datos, el

PRAC llegó a la conclusión de que, aunque las pruebas de recuento sanguíneo son esenciales para confirmar casos sospechosos de MIA, no hay pruebas que respalden la eficacia de las recomendaciones existentes para el seguimiento periódico del recuento sanguíneo en los pacientes que toman metamizol con el objetivo de la detección precoz de la agranulocitosis para reducir el riesgo de complicaciones de MIA. Es posible que los controles rutinarios que se llevan a cabo actualmente sobre todo en pacientes que toman metamizol durante más tiempo no sean capaces de detectar adecuadamente los casos. Esto se debe a la corta latencia observada en una proporción considerable de casos, a la fuerte disminución del recuento de neutrófilos y a la aparición brusca de MIA observada. Se debería considerar la falta de apoyo a esta medida así como la rareza descrita de la agranulocitosis junto con la exposición significativa de los pacientes a los medicamentos que contienen metamizol. Además, la falta de pruebas de la eficacia de la monitorización rutinaria del hemograma también fue confirmada por algunos grupos de partes interesadas que aportaron aportaciones, y por el grupo de expertos ad hoc, que puso de relieve la falta de datos científicos claros que respalden dicha recomendación, y mencionó la carga que puede suponer para los pacientes y los sistemas sanitarios el seguimiento rutinario. Por tanto, el PRAC concluyó que la información sobre el producto debe actualizarse para eliminar cualquier referencia a la monitorización periódica del hemograma de los pacientes sometidos a tratamiento con medicamentos que contienen metamizol, según proceda.

El PRAC señaló que existen diferencias nacionales en relación con las medidas ya en vigor para minimizar la MIA. Se reconoce que estas diferencias pueden ser un reflejo de las diferencias entre los sistemas sanitarios nacionales, que en principio son una prerrogativa de los Estados miembros. Si bien durante la revisión se debatieron otras medidas de minimización del riesgo, el PRAC consideró que el reconocimiento temprano de los síntomas y la interrupción del tratamiento en caso de que se produjeran son fundamentales para minimizar el riesgo de complicaciones de la agranulocitosis asociada al uso de medicamentos que contienen metamizol. Esta necesidad fue respaldada por las partes interesadas que presentaron sus puntos de vista, así como por el grupo de expertos ad hoc consultado durante el procedimiento. Por lo tanto, el PRAC recomendó las modificaciones de la información sobre el producto para transmitir mensajes actualizados en consonancia con los conocimientos actuales para facilitar el rápido reconocimiento y diagnóstico de MIA. Para respaldar el conocimiento de los profesionales sanitarios, también se acordó una comunicación directa a los profesionales sanitarios, junto con su plan de comunicación.

En vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metamizol en sus indicaciones autorizadas sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones recomendadas en la información sobre el producto.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento previsto en el artículo 107*decies* de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen metamizol.
- El PRAC revisó la totalidad de los datos disponibles en relación con el riesgo de agranulocitosis de los medicamentos que contienen metamizol, Entre ellas se incluyeron las respuestas presentadas por los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC), los datos de EudraVigilance, la literatura científica, las opiniones expresadas por un grupo de expertos independientes, las observaciones de las partes interesadas y la intervención escrita recibida de un tercero.
- El PRAC señaló la eficacia establecida de los medicamentos que contienen metamizol en sus indicaciones aprobadas.

- El PRAC consideró, sobre la base del conocimiento actual del riesgo establecido de agranulocitosis tras la revisión, que el reconocimiento temprano de los síntomas indicativos de la agranulocitosis, la interrupción del tratamiento del metamizol y los ensayos clínicos rápidos son esenciales para minimizar el riesgo de complicaciones de la agranulocitosis inducida por el metamizol.
- Por consiguiente, el PRAC concluyó que las advertencias existentes en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen metamizol debían actualizarse en consonancia con los conocimientos actuales para facilitar el reconocimiento y el diagnóstico rápidos de la agranulocitosis inducida por metamizol.
- Sobre la base de los datos revisados, el PRAC llegó a la conclusión de que no existen pruebas que respalden la eficacia de las recomendaciones existentes para el seguimiento periódico del recuento sanguíneo en los pacientes a fin de reducir el riesgo de complicaciones de la agranulocitosis inducidas por el metamizol. La agranulocitosis inducida por el metamizol no depende de la dosis y puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento y poco después de su interrupción. En los casos sospechosos de agranulocitosis debe realizarse un control del hemograma. Por consiguiente, el PRAC concluyó que la información sobre el producto debe actualizarse para eliminar las referencias a la monitorización regular de los recuentos sanguíneos de los pacientes.
- El PRAC también señaló preocupaciones sobre el uso de medicamentos que contienen metamizol en pacientes con agranulocitosis causada por metamizol (u otras pirazolonas o pirazolidinas) en su historia clínica, o en pacientes con insuficiencia existente en la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar agranulocitosis. El PRAC concluyó que las contraindicaciones en estos grupos de pacientes deben reflejarse en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen metamizol.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metamizol no ha cambiado, siempre que se lleven a cabo las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen metamizol.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusión general

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metamizol sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por tanto, el CMDh recomienda modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contengan metamizol.