

Allegato II
Conclusioni scientifiche

[Se le informazioni attualmente presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo sono già riportate in altri paragrafi, devono essere rimosse per evitare ripetizioni.]

Conclusioni scientifiche

Casi di agranulocitosi e neutropenia grave hanno continuato a essere segnalati in Finlandia con l'unico medicinale contenente metamizolo autorizzato in questo Stato membro [Litalgin (metamizolo/pitofenone)] nonostante le ulteriori misure per ridurre al minimo i rischi introdotte nel 2017 e ulteriormente rafforzate nel 2021. Questa grave preoccupazione per la sicurezza, nel contesto della mancanza di efficacia delle misure per ridurre al minimo i rischi in vigore in Finlandia e della difficoltà di individuare ulteriori misure in tal senso che possano risultare efficaci, nonché della pertinenza della questione per tutti i medicinali contenenti metamizolo, ha spinto l'autorità nazionale competente finlandese (FIMEA) a sollevare dubbi in merito al rapporto rischi/benefici per i medicinali in questione.

Inoltre, sulla base dei casi segnalati dopo il 2021, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Litalgin ha ritenuto che il rischio di agranulocitosi associato al medicinale fosse superiore al beneficio e ha intrapreso azioni volte a ottenere la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il 5 giugno 2024 la FIMEA ha avviato una procedura d'urgenza dell'Unione ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE e ha chiesto al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) di valutare l'impatto dei dubbi in questione sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metamizolo e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

La raccomandazione adottata dal PRAC il 5 settembre 2024 è stata quindi esaminata dal CMDh ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Metamizolo è un derivato di pirazolone [codice anatomico terapeutico chimico (ATC): N02BB02] con proprietà analgesiche, antipiretiche e spasmolitiche. I medicinali contenenti metamizolo sono autorizzati in diversi Stati membri dell'UE e sono indicati per dolore acuto e cronico grave, nonché per febbre che non risponde ad altri trattamenti.

In Finlandia, a seguito di un numero crescente di casi di agranulocitosi e neutropenia grave segnalati nel registro finlandese delle reazioni avverse al farmaco tra il 2011 e il 2015 (20 segnalazioni, di cui 2 decessi), la FIMEA ha limitato l'uso di Litalgin al periodo più breve necessario raccomandando un emocromo settimanale per i trattamenti che superano la durata di una settimana. Inoltre, per prevenire l'agranulocitosi nei pazienti finlandesi sono state richieste a livello nazionale ulteriori misure per ridurre al minimo i rischi (nel 2017: sospensione delle confezioni da 100 compresse, scheda di allerta per il paziente, lettera di comunicazione diretta agli operatori sanitari, modifiche delle informazioni sul prodotto). Nonostante l'attuazione di queste ulteriori misure per la riduzione dei rischi, sono stati segnalati nuovi casi di agranulocitosi e neutropenia grave (12 segnalazioni, di cui 2 ammissioni in terapia intensiva, compresa l'intubazione, e 8 ricoveri terapeutici). Pertanto, le misure nazionali sono state ulteriormente rafforzate nel 2021 [aggiunta di avvertenze inserite in un riquadro sulle confezioni esterne, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo, diffusione di una lettera di comunicazione diretta agli operatori sanitari e aggiunta di informazioni su questo rischio sulla scheda di allerta per il paziente]. Dall'attuazione, nel 2021, delle ulteriori misure supplementari rafforzate di cui sopra, in Finlandia sono stati segnalati 7 casi di agranulocitosi e di neutropenia grave, di cui 1 decesso, 1 con esito di lesioni permanenti, 1 ammissione in terapia intensiva e 4 ricoveri terapeutici. Sulla base di questi nuovi casi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Litalgin (metamizolo/pitofenone) ha ritenuto che il rischio di agranulocitosi associato a questo medicinale fosse

superiore al beneficio e ha intrapreso azioni volte a ottenere la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In considerazione della mancanza di efficacia delle misure per ridurre al minimo i rischi in vigore in Finlandia per Litalgin e della difficoltà di individuare ulteriori misure in tal senso che potrebbero essere efficaci, la FIMEA ha quindi avviato il presente riesame al fine di analizzare ulteriormente i dubbi di cui sopra e il loro impatto sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metamizolo.

Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati disponibili in relazione al rischio di agranulocitosi per i medicinali contenenti metamizolo, tra cui risposte date dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dati provenienti da EudraVigilance, letteratura scientifica, opinioni espresse da un gruppo di esperti indipendenti [gruppo di esperti ad hoc (AHEG)], osservazioni delle parti interessate e intervento scritto ricevuto da terzi.

Il PRAC ha ritenuto che i dati messi a disposizione nel contesto della presente procedura di deferimento non mettano in discussione l'efficacia accertata dei medicinali contenenti metamizolo. Per quanto riguarda il rischio di agranulocitosi associato ai medicinali contenenti metamizolo, non vi sono cambiamenti nella natura e nell'entità note del rischio, ad eccezione del periodo d'insorgenza (TTO). In base ai dati disponibili esaminati, il rischio è comunque considerato raro, sebbene sia stato notato che gli episodi segnalati variano significativamente tra le diverse fonti e secondo l'area geografica. La rarità dell'agranulocitosi indotta da metamizolo (MIA) è stata confermata dai pareri condivisi dal gruppo di esperti ad hoc e dalle parti interessate consultate. Tali pareri hanno evidenziato che, sebbene ci sia una vasta esperienza complessiva con i medicinali contenenti metamizolo (in relazione all'esposizione dei pazienti), l'esperienza relativa a questa specifica reazione avversa è limitata. Tuttavia, dal riesame è emerso chiaramente che l'agranulocitosi può manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento o poco dopo la sua interruzione, smentendo la precedente ipotesi secondo cui il rischio aumentava soprattutto dopo una settimana di esposizione o in caso di trattamenti prolungati, come indicato nelle informazioni sul prodotto di alcuni medicinali contenenti metamizolo.

Nel complesso, i dati esaminati indicano che la MIA si manifesta entro un breve intervallo di tempo (mediana di 7-14 giorni), con l'insorgenza che si verifica entro la prima settimana di trattamento in almeno il 30-50 % dei casi esaminati. Nel corso del tempo è stata osservata una diminuzione incrementale del numero di casi. I TTO più lunghi sono stati osservati in soggetti trattati con metamizolo in regime ambulatoriale rispetto a quello ospedaliero. Tuttavia, una stima accurata della latenza può risultare difficile a causa della possibile diagnosi tardiva di agranulocitosi e dell'incertezza nel determinare i TTO nei casi di somministrazione intermittente. Inoltre, la riesposizione dei pazienti a metamizolo è stata associata a TTO più brevi di agranulocitosi. Ciononostante, è stata segnalata una percentuale significativa di casi con latenze molto brevi, senza che fosse documentato un precedente utilizzo di metamizolo. Non esistono dati adeguati per confrontare le stime di rischio associate all'uso a breve e lungo termine, né per delineare con precisione l'evoluzione del rischio nel tempo. L'analisi del decorso temporale della reazione ha evidenziato altresì che latenze più prolungate possono essere attribuite a diagnosi tardive, spesso dovute al ritardo nel ricorso all'assistenza medica, e sono correlate a esiti clinici più sfavorevoli per i pazienti. Inoltre, è stato osservato che la reazione avversa potrebbe manifestarsi in seguito a episodi imprevisti di utilizzo di metamizolo, supportando l'ipotesi di un meccanismo di agranulocitosi di natura immunomediata; in tale scenario, esposizioni precedenti al medicinale potrebbero indurre una sensibilizzazione nei pazienti, determinando un rapido sviluppo della reazione avversa durante successive esposizioni. In aggiunta, la MIA può manifestarsi anche dopo un certo intervallo di tempo dalla sospensione del trattamento; tale fenomeno può essere spiegato da diversi fattori: la farmacocinetica dei metaboliti responsabili della reazione, il ritardo nella risposta immunitaria specifica contro i granulociti, un periodo asintomatico precedente l'insorgenza dei sintomi infettivi oppure ritardi nell'accesso alle cure mediche. In conclusione, sulla base dei dati esaminati, la MIA è considerata una reazione idiosincratica non dipendente dalla dose, che può verificarsi in qualsiasi

momento durante il trattamento e anche immediatamente dopo la sua sospensione. Il PRAC ha osservato che le informazioni esistenti fornite nelle informazioni sul prodotto di alcuni medicinali contenenti metamizolo indicano che il rischio aumenta dopo una settimana di trattamento o con l'uso prolungato; tuttavia, tale affermazione non è corroborata dai dati analizzati. Il PRAC ha ritenuto che tali informazioni debbano essere rimosse in conformità delle attuali conoscenze.

In relazione ai fattori di rischio, manca un'analisi scientifica multifattoriale che identifichi fattori di rischio indipendenti per l'agranulocitosi associata all'uso di metamizolo. Inoltre, il riesame non ha potuto né confermare né escludere l'ipotesi riguardante le differenze etniche nella suscettibilità, né ha potuto chiarire il ruolo delle infezioni sottostanti negli esiti clinici più severi.

Il PRAC ha tuttavia potuto individuare i pazienti con una prognosi sfavorevole della MIA. Come menzionato in precedenza, la MIA è considerata una reazione immunomediatata, caratterizzata dalla distruzione di neutrofili circolanti tramite anticorpi farmaco-dipendenti o indotti da farmaco, nonché da cellule T attivate. Le reazioni immunomediate tendono a essere più gravi e si manifestano più rapidamente in caso di riesposizione; pertanto, la presenza di una precedente agranulocitosi associata all'uso di metamizolo e di sostanze simili, come i pirazoloni (ad es. fenazone, propifenazone, isopropilaminofazone) o le pirazolidine (ad es. fenilbutazone, oxyfenbutazone), nell'anamnesi di un paziente comporta un livello di rischio inaccettabile qualora vengano successivamente prescritti medicinali contenenti metamizolo. Analogamente, la comparsa di agranulocitosi in pazienti con preesistente compromissione della funzionalità del midollo osseo o con patologie del sistema ematopoietico comporta un rischio significativamente aumentato di sviluppare forme più gravi di agranulocitosi, con conseguenti esiti clinici più sfavorevoli. In generale, i pazienti con compromissione della funzionalità del midollo osseo o affetti da patologie del sistema ematopoietico sono stati esclusi dagli studi clinici a causa del rischio potenzialmente aumentato di sviluppare esiti più gravi di agranulocitosi e, di conseguenza, anche dagli studi condotti successivamente all'immissione in commercio. Il PRAC ha osservato che, sebbene esistano già controindicazioni simili per alcuni medicinali contenenti metamizolo, è necessario aggiungere alle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali a base di metamizolo specifiche controindicazioni per i pazienti con anamnesi di agranulocitosi causata da metamizolo o da sostanze simili, nonché per coloro che presentano compromissione della funzione del midollo osseo o patologie del sistema ematopoietico pregresse.

I ritardi per accedere all'assistenza medica dopo l'insorgenza dei sintomi prolungano la durata della neutropenia e aumentano il rischio di gravi complicazioni associate alla MIA. Pertanto, è cruciale che sia gli operatori sanitari che i pazienti siano informati riguardo ai sintomi iniziali indicativi di agranulocitosi (quali febbre, brividi, mal di gola e alterazioni dolorose delle mucose, specialmente a livello di bocca, naso, gola, genitali o nell'area anale), all'importanza di interrompere immediatamente il trattamento qualora tali sintomi si manifestino e alla richiesta di un'assistenza medica rapida e immediata. Se metamizolo viene assunto per trattare la febbre, che potrebbe anche essere un sintomo precoce di agranulocitosi in via di sviluppo, una febbre persistente o ricorrente rischia di essere erroneamente attribuita all'affezione iniziale trattata; di conseguenza, l'agranulocitosi potrebbe non essere riconosciuta tempestivamente. Analogamente, alcuni sintomi indicativi di agranulocitosi possono essere mascherati anche nei pazienti sottoposti a terapia antibiotica. Occorre sensibilizzare i pazienti affinché prestino particolare attenzione nei casi in cui i sintomi possano essere mascherati o confusi con quelli dell'affezione per la quale sono sottoposti a trattamento.

Agli operatori sanitari va sottolineata l'importanza di effettuare una conta ematica completa, inclusa la conta differenziale, nei pazienti che manifestano sintomi indicativi di agranulocitosi. Sulla base dell'analisi dei dati, il PRAC ha concluso che, pur essendo tali esami cruciali per confermare i casi sospetti di MIA, non ci sono evidenze a supporto dell'efficacia delle attuali raccomandazioni per il monitoraggio regolare della conta ematica nei pazienti in trattamento con metamizolo con l'obiettivo di ridurre il rischio di complicazioni associate alla MIA. Il monitoraggio di routine attualmente in atto,

principalmente per i pazienti che assumono metamizolo a più lungo termine, potrebbe non essere efficace nell'individuare adeguatamente i casi di agranulocitosi, a causa della breve latenza riscontrata in una percentuale significativa di casi, della rapida diminuzione della conta dei neutrofili e della rapida insorgenza della MIA osservata. La mancanza di evidenze per tale misura dovrebbe essere valutata in combinazione con la bassa incidenza di agranulocitosi riportata e l'elevata esposizione dei pazienti a medicinali contenenti metamizolo. Inoltre, l'assenza di prove a favore dell'efficacia del monitoraggio periodico della conta ematica è stata confermata anche da alcuni gruppi di parti interessate, i quali hanno fornito contributi al riguardo, e dal gruppo di esperti ad hoc che ha evidenziato la mancanza di dati scientifici chiari a sostegno di questa raccomandazione, menzionando l'onere che il monitoraggio periodico potrebbe comportare sia per i pazienti che per i sistemi sanitari. Di conseguenza, il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dovrebbero essere aggiornate per eliminare qualsiasi riferimento al monitoraggio periodico della conta ematica dei pazienti sottoposti a trattamento con medicinali contenenti metamizolo, a seconda dei casi.

Il PRAC ha rilevato che esistono differenze a livello nazionale per quanto concerne le misure già attuate per ridurre al minimo il rischio di MIA. È risaputo che queste variazioni potrebbero riflettere le differenze tra i sistemi sanitari nazionali, che, in linea di principio, sono di competenza esclusiva degli Stati membri. Pur avendo esaminato ulteriori misure per la riduzione del rischio durante il riesame, il PRAC ha concluso che il riconoscimento tempestivo dei sintomi e l'interruzione immediata del trattamento alla loro comparsa sono essenziali per ridurre al minimo il rischio di complicazioni legate all'agranulocitosi associata all'uso di medicinali contenenti metamizolo. Questa necessità è stata avvalorata dalle opinioni espresse dalle parti interessate e dal gruppo di esperti ad hoc consultati nel corso della procedura. Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto per comunicare messaggi in linea con le conoscenze attuali, al fine di favorire un rapido riconoscimento e una diagnosi tempestiva della MIA. Per promuovere la sensibilizzazione degli operatori sanitari, è stata inoltre concordata una comunicazione di sicurezza per gli operatori sanitari, accompagnata da un piano di comunicazione dedicato.

Alla luce di quanto esposto in precedenza, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metamizolo nelle sue indicazioni autorizzate rimanga favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- Il PRAC ha preso in considerazione la procedura di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti metamizolo.
- Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati disponibili in relazione al rischio di agranulocitosi per i medicinali contenenti metamizolo, tra cui risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dati provenienti da EudraVigilance, letteratura scientifica, opinioni espresse da un gruppo di esperti indipendenti, osservazioni delle parti interessate e un intervento scritto ricevuto da terzi.
- Il PRAC ha rilevato l'efficacia accertata dei medicinali contenenti metamizolo per le indicazioni approvate.
- Sulla base delle conoscenze attuali riguardanti il rischio accertato di agranulocitosi, il PRAC ha concluso che il precoce riconoscimento dei sintomi associati all'agranulocitosi, l'interruzione immediata del trattamento con metamizolo e l'esecuzione rapida di test clinici siano essenziali per ridurre al minimo il rischio di complicazioni correlate all'agranulocitosi indotta da metamizolo.

- Di conseguenza, il PRAC ha determinato che le avvertenze presenti nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti metamizolo necessitano di un aggiornamento per rispecchiare le attuali conoscenze, al fine di agevolare il riconoscimento tempestivo e la diagnosi dell'agranulocitosi indotta da metamizolo.
- In base ai dati analizzati, il PRAC ha stabilito che non esistono evidenze a sostegno dell'efficacia delle attuali raccomandazioni riguardanti il monitoraggio periodico della conta ematica nei pazienti, per quanto concerne la riduzione del rischio di complicazioni associate all'agranulocitosi indotta da metamizolo. L'agranulocitosi indotta da metamizolo è una reazione non dose-dipendente che può manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento e persino subito dopo la sua interruzione. È necessario effettuare un monitoraggio della conta ematica nei casi sospetti di agranulocitosi. Il PRAC ha quindi stabilito che le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate per rimuovere i riferimenti al monitoraggio periodico della conta ematica nei pazienti.
- Il PRAC ha inoltre espresso preoccupazioni riguardo all'uso di medicinali contenenti metamizolo in pazienti con anamnesi di agranulocitosi indotta da metamizolo (o da altri pirazoloni o pirazolidine) o in soggetti con funzionalità del midollo osseo compromessa o affetti da patologie del sistema ematopoietico, poiché questi pazienti presentano un rischio elevato di sviluppare agranulocitosi. Il PRAC ha stabilito che le controindicazioni per queste categorie di pazienti debbano essere indicate nelle informazioni sui prodotti contenenti metamizolo.

Alla luce di quanto precede, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metamizolo rimanesse invariato, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Il comitato, di conseguenza, ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti metamizolo.

Parere del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusioni generali

Il CMDh ritiene quindi che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti metamizolo resti favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto di cui sopra.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti metamizolo.