



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. december 2024
EMA/407900/2024

Foranstaltninger til minimering af alvorlige udfald af kendt bivirkning ved brug af det smertestillende middel metamizol

Produktinformation ajourføres for at øge bevidstheden om kendt risiko for agranulocytose og lette tidlig påvisning og diagnosticering heraf

Den 18. september 2024 godkendte CMDh¹ de foranstaltninger, som EMA's sikkerhedsudvalg, PRAC, anbefalede for at minimere de alvorlige konsekvenser af agranulocytose, en kendt bivirkning forårsaget af det smertestillende middel metamizol. Agranulocytose indebærer et pludseligt og kraftigt fald i antallet af granulocytter, en type hvide blodlegemer, som kan føre til alvorlige eller endda dødelige infektioner.

Metamizolholdige lægemidler er godkendt i en række EU-lande til behandling af moderate til svære smerter og feber. De godkendte anvendelser varierer fra land til land og spænder fra behandling af smerter efter operationer eller skader til behandling af kræftrelaterede smerter og feber.

Agranulocytose er en kendt bivirkning ved metamizolholdige lægemidler, som kan opstå når som helst under eller kort tid efter behandling og hos personer, der tidligere har brugt metamizol uden problemer. Denne alvorlige bivirkning er ikke relateret til den anvendte dosis metamizol. De eksisterende foranstaltninger til at minimere denne risiko varierer fra land til land.

Gennemgangen blev påbegyndt efter anmodning fra det finske lægemiddelagentur, da der stadig blev rapporteret om tilfælde af agranulocytose med metamizol på trods af den seneste styrkelse af risikominimeringsforanstaltningerne i Finland.

Efter at have gennemgået data om risikoen for agranulocytose for metamizol konkluderede PRAC, at de eksisterende advarsler i produktinformationen skulle opdateres. Ændringerne har til formål at øge bevidstheden om denne alvorlige bivirkning blandt patienter og sundhedspersoner og gøre det lettere at opdage og diagnosticere den tidligt.

Udvalget anbefalede, at sundhedspersoner informerer patienter om, at de skal stoppe med at tage disse lægemidler og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de udvikler symptomer på agranulocytose. Disse omfatter feber, kulderystelser, ondt i halsen og smertefulde sår på de fugtige, indre kropsoverflader (mucosa), især i munden, næsen og halsen eller omkring kønsorganerne eller endetarmen. Patienter

¹ CMDh er et lægemiddelreguleringsorgan, der repræsenterer EU-medlemsstaterne samt Island, Liechtenstein og Norge. Det er ansvarligt for at sikre harmoniserede sikkerhedsstandarder for lægemidler, der er godkendt via nationale procedurer i hele EU.



skal forblive opmærksomme på disse symptomer både under behandlingen og kort tid efter, at behandlingen er ophørt.

Hvis metamizol tages mod feber, kan nogle af de tidlige symptomer på agranulocytose gå ubemærket hen. På samme måde kan disse symptomer også være slørede, når antibiotika bruges sammen med metamizol.

Hvis patienter udvikler symptomer på agranulocytose, skal der straks foretages en test for at måle niveauet af blodlegemer, herunder niveauet af forskellige typer af hvide blodlegemer. Behandling skal standses, mens resultaterne afventes.

PRAC anbefalede også, at metamizol ikke anvendes hos patienter, der har øget risiko for eller er følsomme over for agranulocytose. Dette omfatter patienter, der tidligere har oplevet agranulocytose forårsaget af metamizol eller lignende lægemidler kendt som pyrazoloner eller pyrazolidiner, som har problemer med deres knoglemarv, eller som har en tilstand, der påvirker, hvordan deres blodceller dannes eller fungerer.

Anbefalingerne følger en gennemgang af al tilgængelig evidens, herunder data fra faglitteraturen, sikkerhedsdata efter markedsføring og oplysninger indsendt af interessenter som patienter og sundhedspersoner. Under gennemgangen søgte PRAC råd hos en ekspertgruppe bestående af specialister med erfaring i smertebehandling, hæmatologer, praktiserende læger, farmaceuter og en patientrepræsentant.

PRAC konkluderede, at fordelene ved metamizolholdige lægemidler fortsat opvejer risiciene. Produktinformationen for alle metamizolholdige lægemidler vil dog blive opdateret med disse anbefalinger. PRAC's anbefalinger blev sendt til CMDh, som godkendte dem og vedtog sin indstilling den 18. september 2024. Europa-Kommissionen udstedte en endelig juridisk bindende afgørelse gældende i hele EU den 22. november 2024.

Information til patienter

- Agranulocytose, et pludseligt og kraftigt fald i granulocytter (en type hvide blodlegemer), som kan føre til alvorlige eller endda dødelige infektioner, er en kendt bivirkning ved lægemidler, der indeholder metamizol.
- Denne bivirkning kan opstå når som helst under behandlingen eller kort tid efter behandlingens ophør og hos personer, der tidligere har fået metamizol uden problemer. Den er ikke relateret til den anvendte dosis metamizol.
- Du skal være opmærksom på, om der opstår symptomer på agranulocytose, herunder feber, kulderystelser, ondt i halsen og smertefulde sår på de fugtige, indre kropsoverflader (slimhinderne), især i mund, næse og hals eller omkring kønsdelene eller endetarmen, både under og kort tid efter ophør af behandling med metamizolholdige lægemidler.
- Hvis du udvikler disse symptomer, skal du holde op med at tage lægemidlet og søge akut lægehjælp.
- Hvis metamizol tages mod feber, kan nogle af de tidlige symptomer på agranulocytose gå ubemærket hen. På samme måde kan symptomer også være slørede, hvis du tager metamizol sammen med et antibiotikum.
- Hvis du udvikler symptomer på agranulocytose, vil din sundhedsudbyder straks tage en blodprøve for at kontrollere dit niveau af blodceller.

- Du må ikke tage disse lægemidler, hvis du tidligere har oplevet agranulocytose forårsaget af metamizol eller lignende lægemidler kendt som pyrazoloner eller pyrazolidiner, hvis du har problemer med din knoglemarv, eller hvis du har en tilstand, der påvirker, hvordan dine blodlegemer dannes eller fungerer.
- Produktinformationen for de forskellige metamizolholdige lægemidler angiver agranulocytose som en sjælden eller meget sjælden bivirkning, og i nogle tilfælde som en bivirkning, hvis hyppighed ikke er kendt. Selvom der allerede er indført advarsler for at minimere denne risiko, vil produktinformationen blive opdateret med mere detaljerede oplysninger om, hvordan man genkender symptomerne på agranulocytose, og hvornår man skal kontakte sin læge.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål eller betænkeligheder vedrørende dine lægemidler.

Information til sundhedspersoner

- Metamizolinduceret agranulocytose er ikke dosisafhængig og kan forekomme når som helst under behandling eller kort tid efter seponering, selv hos patienter, der tidligere har brugt disse lægemidler uden komplikationer.
- Patienter, der behandles med metamizol, skal instrueres i at afbryde behandlingen og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de udvikler symptomer på agranulocytose, og være opmærksomme på disse symptomer under hele behandlingen og kort tid efter ophør, da agranulocytose kan have en forsinket debut.
- Hvis metamizol tages mod feber, kan nogle af de tidlige symptomer på agranulocytose gå ubemærket hen. På samme måde kan symptomer også være slørede, hvis metamizol tages samtidig med et antibiotikum.
- Hvis patienter udvikler symptomer på agranulocytose, skal der straks foretages en blodtælling (herunder en differentieltælling), og behandling skal afbrydes, før testresultaterne foreligger. Hvis agranulocytose bekræftes, må behandling ikke genoptages.
- Rutinemæssig monitorering af blodtal hos patienter anbefales ikke længere, da gennemgangen ikke identificerede nogen dokumentation for, at det er effektivt til tidlig påvisning af metamizolinduceret agranulocytose.
- Metamizol er kontraindiceret hos patienter med en tidligere episode af metamizolinduceret agranulocytose eller agranulocytose induceret af andre pyrazoloner eller pyrazolidiner, nedsat knoglemarvsfunktion eller sygdomme i det hæmopoietiske system.
- Der er allerede indført advarsler for at minimere denne risiko. Produktinformationen vil dog blive opdateret for at styrke de eksisterende advarsler, for at øge bevidstheden blandt patienter og sundhedspersoner og lette tidlig påvisning og diagnose af metamizolinduceret agranulocytose.

Et direkte brev til sundhedspersoner (DHPC) med ovenstående anbefalinger vil blive sendt til sundhedspersoner, der ordinerer, udleverer eller administrerer disse lægemidler. DHPC'et offentliggøres på en [særlig side](#) på EMA's websted.

Yderligere information om lægemidlet

Metamizol (også kendt som dipyrone) er et analgetisk lægemiddel (smertestillende middel). Det har været brugt i EU siden 1920'erne og tages gennem munden, som stikpille eller som injektion til behandling af moderate til svære smerter og feber. Gennemgangen omfatter både lægemidler, der indeholder metamizol alene, og lægemidler, der indeholder metamizol i kombination med andre aktive stoffer.

Metamizolholdige lægemidler er godkendt i en række EU-lande: Østrig, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien og Spanien. I Finland blev det eneste godkendte metamizolholdige lægemiddel trukket tilbage.

De findes under en række navne, herunder Afexil, Algifen, Algifen Neo, Algi-Mabo, Algocalmin, Algopyrin, Algozone, Alindor, Alkagin, Alvotor, Analgin, Benlek, Berlosin, Buscapina Compositum, Dialginum, Dolocalma, Flamborin, Gardan, Hexalgin, Locamin, Metagelan, Metalgial, Metamistad, Metamizol, Metapyrin, Natrijev, Nodoryl, Nofebran, Nolotil, Novalgin, Novalgina, Novalgine, Novaminsulfon, Novocalmin, Panalgorin, Piafen, Piralgin, Pyralgin, Pyralgina, Quarelin, Scopolan Compositum, Spasmalgon og Tempalgin

Yderligere oplysninger om proceduren

Gennemgangen af lægemidler, der indeholder metamizol, blev indledt den 13. juni 2024 efter anmodning fra det finske lægemiddelagentur i henhold til [artikel 107i i direktiv 2001/83/EF](#).

Gennemgangen er foretaget af agenturets Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddellovervågning (PRAC), der er ansvarligt for vurderingen af sikkerhedsspørgsmål i forbindelse med lægemidler til mennesker, og som fremsatte en række anbefalinger.

PRAC's anbefalinger blev overgivet til Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh), der vedtog sin indstilling. CMDh er et organ, der repræsenterer EU-medlemsstaterne samt Island, Liechtenstein og Norge. Da CMDh's indstilling blev vedtaget ved en flertalsafgørelse, blev den fremsendt til Europa-Kommissionen, der vedtog en endelig, retligt bindende afgørelse med gyldighed i alle EU-medlemsstaterne.