



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 Δεκεμβρίου 2024
EMA/407900/2024

Μέτρα για την ελαχιστοποίηση των σοβαρών εκβάσεων γνωστής ανεπιθύμητης ενέργειας με το παυσίπονο μεταμιζόλη

Επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος για την ευαισθητοποίηση σχετικά με τον γνωστό κίνδυνο εμφάνισης ακοκκιοκυττάρωσης και τη διευκόλυνση της έγκαιρης ανίχνευσης και διάγνωσής της.

Στις 18 Σεπτεμβρίου 2024, η CMDh¹ ενέκρινε τα μέτρα που προτάθηκαν από την επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου του EMA, την PRAC, για την ελαχιστοποίηση των σοβαρών εκβάσεων της ακοκκιοκυττάρωσης, μιας γνωστής ανεπιθύμητης ενέργειας που προκαλείται από το παυσίπονο μεταμιζόλη. Η ακοκκιοκυττάρωση είναι η αιφνίδια και απότομη μείωση των κοκκιοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων, και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή ακόμη και θανατηφόρες λοιμώξεις.

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αρκετές χώρες της ΕΕ για την αντιμετώπιση του μέτριου έως έντονου πόνου και του πυρετού. Οι εγκεκριμένες χρήσεις ποικίλλουν από χώρα σε χώρα και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη θεραπεία του πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμούς και τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού που σχετίζονται με καρκίνο.

Η ακοκκιοκυττάρωση είναι μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων που περιέχουν μεταμιζόλη, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή λίγο μετά τη διακοπή του φαρμάκου, καθώς και σε άτομα που έχουν χρησιμοποιήσει μεταμιζόλη στο παρελθόν χωρίς να παρουσιάσουν κάποιο πρόβλημα. Αυτή η σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση μεταμιζόλης. Τα υφιστάμενα μέτρα για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου διαφέρουν από χώρα σε χώρα.

Η επανεξέταση ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος του φινλανδικού οργανισμού φαρμάκων, καθώς εξακολουθούσαν να αναφέρονται περιστατικά ακοκκιοκυττάρωσης που σχετίζονταν με τη μεταμιζόλη, παρά την πρόσφατη ενίσχυση των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου στη Φινλανδία.

Μετά την εξέταση των δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο ακοκκιοκυττάρωσης που προκαλείται από τη μεταμιζόλη, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι υφιστάμενες προειδοποιήσεις στις πληροφορίες

¹ Η CMDh είναι ρυθμιστικός φορέας για τα φάρμακα ο οποίος εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.



προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν. Οι τροποποιήσεις αποσκοπούν στην ευαισθητοποίηση τόσο των ασθενών όσο και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με αυτή τη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια καθώς και στη διευκόλυνση της έγκαιρης ανίχνευσης και διάγνωσης της.

Η επιτροπή συνέστησε στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να ενημερώνουν τους ασθενείς ώστε να διακόπτουν τη λήψη αυτών των φαρμάκων και να αναζητούν άμεσα ιατρική περίθαλψη, εάν εκδηλώσουν συμπτώματα ακοκκιοκυττάρωσης. Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, πονόλαιμο και επώδυνες πληγές στις υγρές, εσωτερικές επιφάνειες του σώματος (βλεννογόνο), ιδίως στο στόμα, τη μύτη και τον φάρυγγα ή στις περιοχές των γεννητικών οργάνων ή του πρωκτού. Οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται σε διαρκή επαγρύπνηση για την αναγνώριση αυτών των συμπτωμάτων τόσο κατά τη διάρκεια όσο και λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν η μεταμιζόλη λαμβάνεται για τον πυρετό, ορισμένα πρώιμα συμπτώματα της ακοκκιοκυττάρωσης μπορεί να περάσουν απαρατήρητα. Ομοίως, όταν η μεταμιζόλη συγχορηγείται με αντιβιοτικά, ενδέχεται επίσης τα συμπτώματα αυτά να συγκαλύπτονται.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα ακοκκιοκυττάρωσης, πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως εξέταση για τη μέτρηση των επιπέδων των αιμοσφαιρίων τους, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων των διαφόρων τύπων λευκών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εν αναμονή των αποτελεσμάτων.

Η PRAC διατύπωσε επίσης τη σύσταση ότι η μεταμιζόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ακοκκιοκυττάρωσης ή είναι επίνοσοι σε αυτήν. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ασθενείς που έχουν εμφανίσει στο παρελθόν ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από τη μεταμιζόλη, ή παρόμοια φάρμακα γνωστά ως πυραζολόνες ή πυραζολιδίνες, και οι οποίοι αντιμετωπίζουν προβλήματα με τον μυελό των οστών τους ή πάσχουν από πάθηση που επηρεάζει τον τρόπο παραγωγής ή λειτουργίας των αιμοσφαιρίων τους.

Οι συστάσεις διατυπώθηκαν κατόπιν επανεξέτασης όλων των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων από την επιστημονική βιβλιογραφία, των δεδομένων για την ασφάλεια που συλλέχθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά και των πληροφοριών που υποβλήθηκαν από ενδιαφερόμενους φορείς, όπως ασθενείς και επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, η PRAC ζήτησε συμβουλές από ομάδα εμπειρογνομόνων με πείρα στη διαχείριση του πόνου, αιματολόγους, γενικούς ιατρούς, φαρμακοποιούς και ενός εκπροσώπου ασθενών.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των φαρμάκων που περιέχουν μεταμιζόλη εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά. Ωστόσο, οι πληροφορίες προϊόντος για όλα τα φάρμακα που περιέχουν μεταμιζόλη θα επικαιροποιηθούν προκειμένου να συμπεριλάβουν τις εν λόγω συστάσεις. Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη CMDh, η οποία τις ενέκρινε και υιοθέτησε τη θέση της στις 18 Σεπτεμβρίου 2024. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε οριστική νομικά δεσμευτική απόφαση που ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ στις 22 Νοεμβρίου 2024.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η ακοκκιοκυττάρωση, η αιφνίδια και απότομη μείωση των κοκκιοκυττάρων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων) που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή ακόμη και θανατηφόρες λοιμώξεις, είναι γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων που περιέχουν μεταμιζόλη.
- Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή λίγο μετά τη διακοπή του φαρμάκου, καθώς και σε άτομα που έχουν λάβει μεταμιζόλη στο παρελθόν χωρίς να παρουσιάσουν κάποιο πρόβλημα. Δεν σχετίζεται με τη χορηγούμενη δόση μεταμιζόλης.

- Πρέπει να επαγρυπνείτε για την εκδήλωση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ακοκκιοκυττάρωση, όπως πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος και επώδυνες πληγές στις υγρές, εσωτερικές περιοχές του σώματος (βλεννογόνος), ιδίως στο στόμα, τη μύτη και τον φάρυγγα ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του πρωκτού, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας με φάρμακα που περιέχουν μεταμιζόλη.
- Εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα, διακόψτε τη θεραπεία με το φάρμακο και αναζητήστε επείγουσα ιατρική περίθαλψη.
- Εάν η μεταμιζόλη λαμβάνεται για πυρετό, ορισμένα πρώιμα συμπτώματα της ακοκκιοκυττάρωσης μπορεί να περάσουν απαρατήρητα. Ομοίως, τα συμπτώματα μπορεί επίσης να συγκαλύπτονται εάν λαμβάνετε μεταμιζόλη συγχρηγούμενη με αντιβιοτικό.
- Εάν εμφανίσετε συμπτώματα που υποδηλώνουν ακοκκιοκυττάρωση, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας θα σας υποβάλει αμέσως σε εξέταση αίματος για να ελέγξει τα επίπεδα των αιμοσφαιρίων σας.
- Δεν πρέπει να λαμβάνετε αυτά τα φάρμακα εάν έχετε παρουσιάσει στο παρελθόν ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από μεταμιζόλη ή παρόμοια φάρμακα γνωστά ως πυραζολόνες ή πυραζολιδίνες, εάν έχετε προβλήματα με τον μυελό των οστών ή εάν πάσχετε από πάθηση η οποία επηρεάζει τον τρόπο παραγωγής ή λειτουργίας των αιμοσφαιρίων σας.
- Οι πληροφορίες προϊόντος των διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη περιλαμβάνουν την ακοκκιοκυττάρωση ως σπάνια ή πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ως ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η συχνότητα δεν είναι γνωστή. Αν και ήδη υπάρχουν προειδοποιήσεις για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου, οι πληροφορίες του προϊόντος θα επικαιροποιηθούν με πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο αναγνώρισης των συμπτωμάτων της ακοκκιοκυττάρωσης και σχετικά με το πότε πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
- Αν έχετε απορίες ή ανησυχίες σχετικά με τα φάρμακά σας, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από τη μεταμιζόλη δεν είναι εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση και μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας, ακόμη και σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως τέτοια φάρμακα χωρίς επιπλοκές.
- Στους ασθενείς που λαμβάνουν μεταμιζόλη πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να διακόψουν τη θεραπεία και να αναζητήσουν άμεση ιατρική περίθαλψη εάν εμφανίσουν συμπτώματα που υποδηλώνουν ακοκκιοκυττάρωση και να επαγρυπνούν για την εκδήλωση αυτών των συμπτωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και λίγο μετά τη διακοπή της, καθώς η ακοκκιοκυττάρωση μπορεί να εκδηλωθεί καθυστερημένα.
- Εάν η μεταμιζόλη λαμβάνεται για τον πυρετό, ορισμένα πρώιμα συμπτώματα της ακοκκιοκυττάρωσης μπορεί να περάσουν απαρατήρητα. Ομοίως, τα συμπτώματα μπορεί επίσης να συγκαλύπτονται εάν λαμβάνεται μεταμιζόλη συγχρηγούμενη με αντιβιοτικό.
- Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα ακοκκιοκυττάρωσης, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως μια γενική εξέταση αίματος (συμπεριλαμβανομένου του λευκοκυτταρικού τύπου) και η

θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εν αναμονή των αποτελεσμάτων. Εάν επιβεβαιωθεί η ακοκκιοκυττάρωση, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου.

- Η τακτική παρακολούθηση των αιματολογικών εξετάσεων των ασθενών δεν συνιστάται πλέον, καθώς κατά την επανεξέταση δεν εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της για την έγκαιρη ανίχνευση της ακοκκιοκυττάρωσης που προκαλείται από μεταμιζόλη.
- Η μεταμιζόλη αντενδίδνεται για ασθενείς που εμφάνισαν προηγουμένως ακοκκιοκυττάρωση που προκαλείται από μεταμιζόλη ή άλλες πυραζόλες ή πυραζολιδίνες, που πάσχουν από διαταραχή του μυελού των οστών ή νόσους του αιμοποιητικού συστήματος.
- Ήδη υπάρχουν προειδοποιήσεις για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου. Ωστόσο, οι πληροφορίες προϊόντος θα επικαιροποιηθούν προκειμένου να ενισχυθούν οι υφιστάμενες προειδοποιήσεις με στόχο την ευαισθητοποίηση των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και τη διευκόλυνση της έγκαιρης ανίχνευσης και διάγνωσης της ακοκκιοκυττάρωσης που προκαλείται από τη μεταμιζόλη.

Η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC), συμπεριλαμβανομένων των παραπάνω συστάσεων, θα αποσταλεί εν ευθέτω χρόνω στους επαγγελματίες υγείας που συνταγογραφούν, διαθέτουν ή χορηγούν τα εν λόγω φάρμακα. Η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας δημοσιεύεται σε [ειδική σελίδα](#) στον δικτυακό τόπο του EMA.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η μεταμιζόλη (επίσης γνωστή ως διπυρόνη) είναι ένα αναλγητικό φάρμακο (παισιόνο). Χρησιμοποιείται στην ΕΕ από τη δεκαετία του 1920 και λαμβάνεται από το στόμα, υπό μορφή υπόθετων ή ένεσης για την αντιμετώπιση του μέτριου έως έντονου πόνου και του πυρετού. Στην επανεξέταση συμπεριλαμβάνονται τόσο τα φάρμακα που περιέχουν μόνο μεταμιζόλη όσο και αυτά που περιέχουν μεταμιζόλη σε συνδυασμό με άλλες δραστικές ουσίες.

Φάρμακα που περιέχουν μεταμιζόλη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε διάφορες χώρες της ΕΕ: Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Κροατία, Τσεχική Δημοκρατία, Γερμανία, Ουγγαρία, Ιταλία, Λετονία, Λιθουανία, Λουξεμβούργο, Κάτω Χώρες, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία και Ισπανία. Στη Φινλανδία, αποσύρθηκε το μόνο εγκεκριμένο φάρμακο που περιέχει μεταμιζόλη.

Διατίθενται στην αγορά υπό διάφορες εμπορικές ονομασίες όπως 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, Nofeban, Nolotil, Novalgin, Novalgina, Novalgine, Novaminsulfon, Novocalmin, Panalgorin, Piafen, Piralgin, Pyralgin, Pyralgina, Quarelin, Scopolan Compositum, Spasmalgon και Tempalgin.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν μεταμιζόλη ξεκίνησε στις 13 Ιουνίου 2024 κατόπιν αιτήματος του φινλανδικού οργανισμού φαρμάκων, σύμφωνα με [το άρθρο 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε σειρά συστάσεων.

Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία υιοθέτησε τη θέση της. Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία και στη συνέχεια διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστική και νομικά δεσμευτική απόφαση που ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.