



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. detsember 2024
EMA/407900/2024

Meetmed valuvaigisti metamisooli teadaoleva kõrvaltoime raskete tagajärgede vähendamiseks

Ravimiteavet tuleb ajakohastada, et suurendada teadlikkust agranulotsütoosi teadaolevast riskist ning hõlbustada selle varajast avastamist ja diagnoosimist.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm¹ kiitis 18. septembril 2024 heaks EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud meetmed, et vähendada valuvaigisti metamisooli põhjustatud teadaoleva kõrvaltoime agranulotsütoosi raskeid tagajärgi. Agranulotsütoosiga kaasneb granulotsüütide (teatud valgeliblede) äkiline ja järsk vähenemine, mis võib põhjustada raskeid või isegi surmlõppega infektsioone.

Metamisooli sisaldavad ravimid on mitmes ELi liikmesriigis heaks kiidetud mõõduka kuni tugeva valu ja palaviku raviks. Heakskiidetud näidustused on riikides erinevad, alates operatsioonijärgse valu või vigastuste ravist kuni vähiga seotud valu ja palaviku ravini.

Agranulotsütoos on metamisooli sisaldavate ravimite teadaolev kõrvaltoime, mis võib tekkida millal tahes ravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist, samuti varem metamisooli probleemideta kasutanud patsientidel. See raske kõrvaltoime ei ole seotud kasutatava metamisooli annusega. Olemasolevad meetmed selle riski vähendamiseks on riikides erinevad.

Läbivaatamine algatati Soome ravimiameti taotlusel, sest vaatamata Soomes hiljuti tõhustatud riskivähendusmeetmetele teatati metamisooliga seoses endiselt agranulotsütoosi juhtudest.

Pärast metamisooliga seotud agranulotsütoosi riski käsitlevate andmete läbivaatamist järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteabes olevaid hoiatusi on vaja ajakohastada. Muudatuste eesmärk on suurendada patsientide ja tervishoiutöötajate teadlikkust sellest raskest kõrvaltoimest ning hõlbustada selle varajast avastamist ja diagnoosimist.

Komitee soovitas, et tervishoiutöötajad teavitaksid patsiente, et nad lõpetaksid agranulotsütoosi sümptomite tekkimisel nende ravimite võtmise ja pöörduksid koheselt arsti poole. Sümptomite hulka kuuluvad palavik, külmavärinad, kurguvalu ja valulikud haavandid limaskestadel, eelkõige suus, ninas ja kurgus või suguelundite või päraku piirkonnas. Patsiendid peavad olema nende sümptomite suhtes valvsad nii ravi ajal kui ka vahetult pärast ravi lõpetamist.

¹ Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu (EL) liikmesriike, Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav ravimivaldkonna reguleeriv organ, kes vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud ELis müügiloa riiklike menetluste kaudu.



Kui võtate metamisooli palaviku raviks, võivad mõned agranulotsütoosi varajased sümptomid jääda märkamata. Samuti võivad need sümptomid olla maskeeritud, kui koos metamisooliga kasutatakse antibiootikume.

Kui patsientidel tekivad agranulotsütoosi sümptomid, tuleb kohe teha test vererakkude, sh eri tüüpi valgeliblede sisalduse mõõtmiseks. Ravi tuleb kuni tulemuste selgumiseni katkestada.

Samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et metamisooli ei tohiks kasutada patsiendid, kellel on agranulotsütoosi suurenenud risk või kes on sellele vastuvõtlikud. Nende hulka kuuluvad patsiendid, kellel on varem esinenud metamisooli või sarnaste ravimite pürasoloonide või pürasolidiinide põhjustatud agranulotsütoosi, kellel on probleeme luuüdiga või kellel on seisund, mis mõjutab vererakkude tootmist või toimimist.

Soovitused tuginevad kõigi kättesaadavate tõendite, sh teaduskirjanduse andmete, turustamisjärgsete ohutusandmete ning sidusrühmade, nt patsientide ja tervishoiutöötajate esitatud teabe läbivaatamisele. Läbivaatamise käigus küsis ravimiohutuse riskihindamise komitee nõu eksperdirühmalt, kuhu kuulusid valuravi spetsialistid, hematoloogid, üldarstid, apteekrid ja patsientide esindaja.

Komitee järeldas, et metamisooli sisaldavate ravimite kasulikkus on endiselt suurem kui sellega kaasnevad riskid. Kõigi metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteavet ajakohastatakse nende soovitustega. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes kiitis need heaks ja võttis 18. septembril 2024 vastu oma seisukoha. Euroopa Komisjon tegi 22. novembril 2024 lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mida kohaldatakse kogu ELis.

Patsientide teave

- Agranulotsütoos, granulotsüütide (vere teatud valgeliblede) äkiline ja järsk vähenemine, mis võib põhjustada raskeid või isegi surmlõppega infektsioone, on metamisooli sisaldavate ravimite teadaolev kõrvaltoime.
- See kõrvaltoime võib tekkida millal tahes ravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist, ka patsientidel, kes on varem kasutanud metamisooli ilma probleemideta. See ei ole seotud kasutatava metamisooli annusega.
- Jälgige valvsalt agranulotsütoosi sümptomite teket, sealhulgas palavik, külmavärinad, kurguvalu ja valulikud haavandid keha niisketel sisepindadel (limaskestadel), eriti suus, ninas ja kurgus või suguelundite või päraku piirkonnas metamisooli sisaldavate ravimitega tehtava ravi ajal ja vahetult pärast seda.
- Kui teil tekivad need sümptomid, lõpetage ravimi võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.
- Kui võtate metamisooli palaviku raviks, võivad mõned agranulotsütoosi varajased sümptomid jääda märkamata. Samuti võivad sümptomid olla maskeeritud, kui võtate metamisooli koos antibiootikumiga.
- Kui teil tekivad agranulotsütoosi sümptomid, teeb teie tervishoiuteenuse osutaja viivitamata vereanalüüsi, et kontrollida teie vererakkude sisaldust.
- Neid ravimeid ei tohi võtta, kui teil on varem esinenud metamisooli või sarnaste ravimite pürasoloonide või pürasolidiinide põhjustatud agranulotsütoosi, kui teil on luuüdi probleeme või kui teil on seisund, mis mõjutab vererakkude tootmist või toimimist.

- Metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabes on agranulotsütoosi loetletud harva või väga harva esineva kõrvaltoimena ning mõnel juhul kõrvaltoimena, mille esinemissagedus ei ole teada. Kuigi selle riski vähendamiseks on juba väljastatud hoiatused, ajakohastatakse ravimiteavet üksikasjalikuma teabega selle kohta, kuidas ära tunda agranulotsütoosi sümptomeid ja millal konsulteerida arstiga.
- Kui teil on ravimitega seoses küsimusi või probleeme, rääkige oma arsti või apteekriga.

Tervishoiutöötajate teave

- Metamisooli põhjustatud agranulotsütoos ei sõltu annusest ja võib tekkida ükskõik millal ravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist, isegi patsientidel, kes on neid ravimeid varem kasutanud ilma tüsistusteta.
- Metamisooliga ravitavatel patsientidel tuleb soovitada ravi lõpetada ja pöörduda kohe arsti poole, kui neil tekivad agranulotsütoosi sümptomid, ning jälgida neid sümptomeid ravi ajal ja vahetult pärast ravi lõpetamist, sest agranulotsütoos võib avalduda viivitusega.
- Kui võtate metamisooli palaviku raviks, võivad mõned agranulotsütoosi varajased sümptomid jääda märkamata. Samuti võivad sümptomid olla maskeeritud, kui metamisooli võetakse koos antibiootikumiga.
- Kui patsientidel tekivad agranulotsütoosi sümptomid, tuleb kohe teha vereanalüüs (sh leukogramm) ja ravi tuleb enne analüüsitulemuste saamist katkestada. Agranulotsütoosi diagnoosi kinnitamisel ei tohi ravi uuesti alustada.
- Patsientide vererakkude arvu regulaarne jälgimine ei ole enam soovitatav, sest läbivaatamisel ei leitud tõendeid, mis toetaksid selle efektiivsust metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi varajasel avastamisel.
- Metamisool on vastunäidustatud patsientidele, kellel on varem esinenud metamisooli või teiste pürasooloonide või pürasolidiinide põhjustatud agranulotsütoosi, luuüdi funktsiooni häireid või vereloomesüsteemi haigusi.
- Selle riski vähendamiseks on juba väljastatud hoiatused. Ravimiteavet ajakohastatakse, et tugevdada olemasolevaid hoiatusi, suurendada patsientide ja tervishoiutöötajate teadlikkust ning hõlbustada metamisooli põhjustatud agranulotsütoosi varajast avastamist ja diagnoosimist.

Eespool esitatud soovitusi sisaldav tervishoiutöötajate teatis saadetakse peagi neid ravimeid määravatele, väljastavatele või manustavatele tervishoiutöötajatele. Tervishoiutöötajate teatis avaldatakse EMA veebilehe [erilehel](#).

Ravimi lisateave

Metamisool (tuntud ka dipüroonina) on analgeetikum (valuvaigisti). Seda on ELis kasutatud alates 1920. aastatest ning seda manustatakse suu kaudu, rektaalsuposiidi või süstena, et ravida mõõdukat kuni tugevat valu ja palavikku. Läbivaatamine hõlmab nii ravimeid, mis sisaldavad ainult metamisooli, kui ka ravimeid, mis sisaldavad metamisooli koos teiste toimeainetega.

Metamisooli sisaldavad ravimid on saanud müügiloa mitmes ELi riigis: Austria, Belgia, Bulgaaria, Hispaania, Horvaatia, Itaalia, Leedu, Luksemburg, Läti, Madalmaad, Poola, Portugal, Rumeenia, Saksamaa, Slovakkia, Sloveenia, Tšehhi Vabariik ja Ungari. Soomes eemaldati turult ainus müügiloaga metamisooli sisaldav ravim.

Neid ravimeid turustatakse mitmesuguste nimetuste all, nt 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 ja Tempalgin.

Menetluse lisateave

Metamisooli sisaldavate ravimite läbivaatamine algatati 13. juunil 2024 Soome ravimiameti taotlusel [direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i alusel](#).

Teabe on läbi vaadanud inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes koostas soovitusel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes võttis vastu seisukoha. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ. Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis seisukoha vastu häälteenamusega, edastati see Euroopa Komisjonile, kes tegi õiguslikult siduva lõpliku otsuse, mida kohaldatakse kõigis ELi liikmesriikides.