



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. joulukuuta 2024
EMA/407900/2024

Toimenpiteet kipulääke metamitsolin tunnettujen haittavaikutusten vakavien seurausten minimoimiseksi

Valmistetiedot on päivitettävä tiedon lisäämiseksi agranulosytoosin tunnetusta riskistä ja sen varhaisen havaitsemisen ja diagnosoinnin helpottamiseksi.

CMDh¹ hyväksyi 18. syyskuuta 2024 Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) suosittelemat toimenpiteet agranulosytoosin vakavien seurausten minimoimiseksi. Agranulosytoosi on kipulääkkeenä käytetyn metamitsolin tunnettu haittavaikutus. Agranulosytoosiin liittyy granulosyyttien, erääntyyppisten valkoisten verisolujen, äkillinen määrän väheneminen jyrkästi. Sitä voi seurata vakavia tai jopa kuolemaan johtavia infektioita.

Metamitsolia sisältäviä lääkkeitä on hyväksytty useissa EU-maissa keskivaikean tai vaikean kivun ja kuumeen hoitoon. Hyväksytyt käyttöaiheet vaihtelevat maittain leikkauksen tai vammojen jälkeisen kivun hoidosta syöpään liittyvän kivun ja kuumeen hoitoon.

Agranulosytoosi on metamitsolia sisältävien lääkkeiden tunnettu haittavaikutus, jota voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana tai vähän ajan kuluttua sen käytön lopettamisen jälkeen ja potilailla, jotka ovat käyttäneet metamitsolia aiemmin ilman ongelmia. Tämä vakava haittavaikutus ei liity metamitsoliannokseen. Riskin minimoimiseksi käytössä olevat toimenpiteet vaihtelevat maittain.

Arviointi aloitettiin Suomen lääkeviraston pyynnöstä, sillä metamitsoliin liittyviä agranulosytoositapauksista ilmoitettiin edelleen siitä huolimatta, että Suomessa on viime aikoina vahvistettu riskinminimointitoimia.

Tarkasteltuaan tietoja agranulosytoosin riskistä metamitsolin osalta PRAC totesi, että nykyiset valmistetietoihin sisältyvät varoitukset on päivitettävä. Muutosten tarkoituksena on lisätä potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten tietoa tästä vakavasta haittavaikutuksesta ja helpottaa sen varhaista havaitsemista ja diagnosointia.

Komitea suosittelee, että terveydenhuollon ammattilaisten on neuvottava potilaita lopettamaan lääkkeiden käyttö ja kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos he saavat agranulosytoosin oireita. Oireita ovat kuume, vilunväreet, kurkkukipu ja kivuliaat haavat kehon kosteilla sisäpinnoilla (limakalvoilla) etenkin suussa, nenässä ja kurkussa tai sukuelinten tai peräaukon alueella. Potilailta

¹ CMDh on lääkealan sääntelyelin, joka edustaa Euroopan unionin (EU) jäsenvaltioita, Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa. Sen tehtävänä on varmistaa yhdenmukaiset turvallisuusstandardit lääkevalmistajille, jotka on hyväksytty kansallisissa menettelyissä EU:ssa.



vaaditaan valppautta näiden oireiden varalta hoidon aikana ja vielä jonkin aikaa käytön lopettamisen jälkeen.

Jos metamitsolia käytetään kuumeen hoitoon, jotkin agranulosytoosin varhaiset oireet saattavat jäädä huomaamatta. Oireet voivat peittyä myös, kun metamitsolia käytetään samanaikaisesti antibioottien kanssa.

Jos potilas saa agranulosytoosin oireita, on tehtävä välittömästi testi verisolupitoisuuksien, kuten erityyppisten valkosolujen pitoisuuksien, mittaamiseksi. Hoito on keskeytettävä jo ennen tulosten saamista.

PRAC suositteli myös, että metamitsolia ei saa antaa potilaille, joilla on suurempi agranulosytoosin riski tai alttius sille. Tämä koskee myös potilaita, joilla on aiemmin ollut metamitsolin tai samankaltaisten pyratsoloneiksi tai pyratsoloniineiksi kutsuttujen lääkkeiden aiheuttama agranulosytoosi tai joilla on luuytimeen liittyviä ongelmia tai sairaus, joka vaikuttaa verisolujen muodostumiseen tai toimintaan.

Suosituksot perustuvat arviointiin kaikesta saatavilla olevasta näytöstä, mukaan lukien tiedot tieteellisestä kirjallisuudesta, markkinoille saattamisen jälkeiset turvallisuustiedot sekä tiedot sidosryhmiltä, kuten potilailta ja terveydenhuollon ammattilaisilta. Arvioinnin aikana PRAC pyysi neuvoa asiantuntijaryhmältä, joka koostuu kivun hoitoon perehtyneistä asiantuntijoista, hematologeista, yleislääkäreistä, farmaseuteista ja potilaiden edustajasta.

PRAC totesi, että metamitsolilääkkeiden hyöty on edelleen riskejä suurempi. Kaikkien metamitsolia sisältävien lääkkeiden valmistetiedot päivitetään kuitenkin näiden suositusten mukaisesti. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukset lähetettiin CMDh:lle, joka hyväksyi ne ja antoi lausuntonsa 18. syyskuuta 2024. Euroopan komissio antoi 22. marraskuuta 2024 lopullisen oikeudellisesti sitovan päätöksen, jota sovelletaan kaikkialla EU:ssa.

Tietoa potilaille

- Agranulosytoosi on metamitsolia sisältävien lääkkeiden tunnettu haittavaikutus. Siinä granulosyyttien (valkosolut) määrä vähenee äkillisesti ja jyrkästi, mitä voi seurata vakavia tai jopa kuolemaan johtavia infektioita.
- Tätä haittavaikutusta voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana tai vähän ajan kuluttua käytön lopettamisen jälkeen, myös potilailla, jotka ovat aiemmin käyttäneet metamitsolia ilman ongelmia. Haittavaikutus ei liity käytetyn metamitsolin annokseen.
- Agranulosytoosin oireiden varalta onkin oltava valppaana. Niitä ovat muun muassa kuume, vilunväristykset, kurkkukipu ja kivuliaat haavat kehon kosteilla sisäpinnoilla (limakalvoilla) etenkin suussa, nenässä ja kurkussa tai sukuelinten tai peräaukon alueella, ja niitä voi esiintyä metamitsolia sisältävien lääkkeiden käytön aikana ja vähän ajan kuluttua käytön lopettamisen jälkeen.
- Jos saat tällaisia oireita, lopeta lääkkeen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.
- Jos metamitsolia käytetään kuumeen hoitoon, jotkin agranulosytoosin varhaiset oireet saattavat jäädä huomaamatta. Oireet voivat myös peittyä, jos metamitsolia otetaan samanaikaisesti antibiootin kanssa.
- Jos agranulosytoosin oireita ilmenee, terveydenhuollon ammattilainen tekee välittömästi verikokeen verisolujen määrän tarkistamiseksi.

- Et saa käyttää näitä lääkkeitä, jos sinulla on aiemmin ollut metamsolin tai samankaltaisten pyratsoloneiksi tai pyratsolidiineiksi kutsuttujen lääkkeiden aiheuttama agranulosytoosi tai jos sinulla on luuytimen ongelmia tai jos jokin sairaus vaikuttaa verisolujen muodostumiseen tai toimintaan.
- Metamsolia sisältävien lääkkeiden valmistetiedoissa agranulosytoosi mainitaan harvinaisena tai hyvin harvinaisena haittavaikutuksena ja joissakin tapauksissa haittavaikutuksena, jonka esiintymistiheys on tuntematon. Vaikka tämän riskin minimoimiseksi on jo käytössä varoituksia, valmistetietoja päivitetään yksityiskohtaisemmilla tiedoilla siitä, miten agranulosytoosin oireet tunnistetaan ja milloin on otettava yhteyttä lääkäriin.
- Jos sinulla on kysyttävää lääkkeistäsi, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Tietoja terveydenhuollon ammattilaisille

- Metamsolin aiheuttama agranulosytoosi ei ole annosriippuvainen, ja sitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana tai pian käytön lopettamisen jälkeen, myös potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä lääkkeitä aiemmin ilman komplikaatioita.
- Metamsolilla hoidettavia potilaita on ohjeistettava keskeyttämään lääkkeen käyttö ja hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy agranulosytoosin oireita, ja pysymään valppaina näiden oireiden varalta koko hoidon ajan ja vähän ajan kuluttua käytön lopettamisen jälkeen, koska agranulosytoosin puhkeaminen voi viivästyä.
- Jos metamsolia käytetään kuumeen hoitoon, jotkin agranulosytoosin varhaiset oireet saattavat jäädä huomaamatta. Oireet voivat peittyä myös, jos metamsolia otetaan samanaikaisesti antibiootin kanssa.
- Jos potilailla ilmenee agranulosytoosin oireita, veren punasolujen ja valkosolujen laskeminen tilavuusyksikköä kohti (mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta) on suoritettava välittömästi ja hoito on keskeytettävä jo ennen kuin testitulokset ovat saatavilla. Jos diagnosoiksi vahvistuu agranulosytoosi, hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.
- Potilaiden veren punasolujen ja valkosolujen laskemista tilavuusyksikköä kohti ei enää suositella, koska tarkastelussa ei havaittu mitään näyttöä, joka tukisi sen tehoa metamsolin aiheuttaman agranulosytoosin varhaisessa havaitsemisessa.
- Metamsolin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt metamsolin aiheuttamaa agranulosytoosia tai muiden pyratsolonien tai pyratsolidiinien aiheuttamaa agranulosytoosia, heikentynyt luuytimen toiminta tai hematopoieettisen järjestelmän sairauksia.
- Varoituksia on jo käytössä tämän riskin minimoimiseksi. Valmistetietoja kuitenkin päivitetään nykyisten varoitusten vahvistamiseksi, jotta voidaan lisätä potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten tietämystä ja helpottaa metamsolin aiheuttaman agranulosytoosin varhaista havaitsemista ja diagnosointia.

Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu tiedote (DHPC), joka sisältää edellä mainitut suositukset, lähetetään aikanaan terveydenhuollon ammattilaisille, jotka määräävät, jakavat tai antavat näitä lääkkeitä. Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tiedote julkaistaan EMAn verkkosivuston [asianomaisella sivulla](#).

Lisätietoa lääkevalmisteesta

Metamitsoli (toiselta nimeltään dipyroni) on analgeetti (kipulääke). Se on ollut käytössä EU:n alueella 1920-luvulta lähtien. Sitä otetaan suun kautta, peräpuikkona tai injektiona keskivaikean tai vaikean kivun ja kuumeen hoitoon. Tarkastelu kattaa lääkkeitä, jotka sisältävät pelkkää metamitsolia sekä lääkkeitä, jotka sisältävät metamitsolia yhdistettynä muihin vaikuttaviin aineisiin.

Metamitsolia sisältäville lääkkeille on myönnetty myyntilupa useissa EU-maissa: Alankomaat, Belgia, Bulgaria, Espanja, Italia, Itävalta, Kroatia, Latvia, Liettua, Luxemburg, Portugali, Puola, Romania, Saksa, Slovakia, Slovenia, Tšekki ja Unkari. Suomessa ainoan hyväksytyn metamitsolia sisältävän lääkkeen myyntilupa peruutettiin.

Lääkevalmisteita on saatavilla eri nimillä, kuten 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 ja Tempalgin.

Lisätietoa menettelystä

Metamitsolia sisältävien lääkkeiden arviointi aloitettiin 13. kesäkuuta 2024 Suomen lääkeviraston pyynnöstä [direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan nojalla](#).

Arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta joukon suosituksia.

PRAC:n suositukset lähetettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh, ihmislääkevalmisteet), joka antoi lausuntonsa. CMDh on elin, joka edustaa EU:n jäsenvaltioita sekä Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa. Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin enemmistöpäätöksellä, se lähetettiin Euroopan komissiolle, joka antoi lopullisen oikeudellisesti sitovan päätöksen, jota sovelletaan kaikissa EU:n jäsenvaltioissa.