



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. prosinca 2024.
EMA/407900/2024

Mjere za smanjenje ozbiljnih ishoda poznatih nuspojava s analgetikom metamizol

Informacije o lijeku koje je potrebno ažurirati kako bi se razvila svijest o poznatom riziku od agranulocitoze i olakšalo njegovo rano otkrivanje i dijagnosticiranje

CMDh¹ je 18. rujna 2024. potvrdio mjere koje je preporučio EMA-in odbor za sigurnost PRAC, kako bi se ozbiljni ishodi agranulocitoze, poznate nuspojave uzrokovane metamizolom koji se daje protiv bolova, sveli na najmanju moguću mjeru. Agranulocitoza uključuje iznenadno i naglo smanjenje granulocita, vrste bijelih krvnih stanica, što može uzrokovati ozbiljne ili čak smrtonosne infekcije.

Lijekovi koji sadržavaju metamizol odobreni su u nizu zemalja EU-a za liječenje umjerene do teške boli i vrućice. Odobrene primjene razlikuju se od zemlje do zemlje, u rasponu od liječenja boli nakon kirurškog zahvata ili ozljeda do liječenja boli i vrućice povezane s rakom.

Agranulocitoza je poznata nuspojava lijekova koji sadržavaju metamizol, koja se može razviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ili ubrzo nakon prestanka primjene lijeka te i u osoba koje su prethodno uzimale metamizol bez problema. Ova ozbiljna nuspojava nije povezana s dozom metamizola. Postojeće mjere koje se primjenjuju za smanjenje ovog rizika razlikuju se među zemljama.

Preispitivanje je započelo na zahtjev finske agencije za lijekove jer su slučajevi agranulocitoze i dalje prijavljeni s metamizolom unatoč nedavnom jačanju mjera minimizacije rizika u Finskoj.

Nakon pregleda podataka o riziku od agranulocitoze zbog metamizola PRAC je zaključio da je postojeća upozorenja u informacijama o lijeku potrebno ažurirati. Izmjenama se dodatno nastoji razviti svijest o toj ozbiljnoj nuspojavi među bolesnicima i zdravstvenim radnicima te olakšati njihovo rano otkrivanje i dijagnosticiranje.

PRAC je preporučio da zdravstveni radnici moraju obavijestiti bolesnike da prestanu uzimati te lijekove i odmah potraže liječničku pomoć ako razviju simptome agranulocitoze. Simptomi uključuje vrućicu, zimicu, grlobolju i bolne rane na vlažnim površinama unutarnjeg tijela (sluznici), osobito u ustima, nosu i grlu odnosno u genitalnim ili analnim područjima. Bolesnici moraju pratiti mogući razvoj tih simptoma tijekom i neko vrijeme nakon prekida liječenja.

¹ CMDh je regulatorno tijelo za lijekove koje zastupa države članice Europske unije (EU), Island, Lihtenštajn i Norvešku. Nadležno je za osiguranje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene putem nacionalnih postupaka diljem EU-a.



Ako se metamizol daje zbog vrućice, neki rani simptomi agranulocitoze mogu proći nezapaženo. Slično tome, kada se antibiotici primjenjuju zajedno s metamizolom, simptomi nisu uvijek vidljivi.

Ako bolesnici razviju simptome agranulocitoze, odmah se mora testirati razina krvnih stanica, uključujući razine različitih vrsta bijelih krvnih stanica. Liječenje se mora prekinuti dok se čekaju rezultati.

PRAC je također preporučio da se metamizol ne smije primjenjivati u bolesnika izloženih povećanom riziku od agranulocitoze ili podložnih agranulocitozi. To uključuje bolesnike koji su prethodno imali agranulocitozu uzrokovanu metamizolom ili slične lijekove poznate kao pirazoloni ili pirazolidini, koji imaju problema s koštanom srži ili čija bolest utječe na način na koji se njihove krvne stanice proizvode ili djeluju.

Preporuke se temelje na pregledu svih dostupnih dokaza, uključujući podatke iz znanstvene literature, podatke o sigurnosti nakon stavljanja u promet i informacije koje su dostavili drugi subjekti, kao što su bolesnici i zdravstveni radnici. Tijekom pregleda PRAC je zatražio savjet stručne skupine stručnjaka s iskustvom u liječenju boli, hematologa, liječnika opće prakse, ljekarnika i predstavnika bolesnika.

PRAC je zaključio da koristi od lijekova koji sadržavaju metamizol i dalje nadmašuju s njima povezane rizike. Međutim, informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže metamizol ažurirat će se u skladu s tim preporukama. Preporuke PRAC-a poslane su CMDh-u, koji ih je potvrdio i donio svoje stajalište 18. rujna 2024. Europska komisija donijela je konačnu pravno obvezujuću odluku koja se primjenjuje u cijelom EU-u 22. studenoga 2024.

Informacije za bolesnike

- Agranulocitoza, iznenadno i naglo smanjenje granulocita (vrste bijelih krvnih stanica) koje može uzrokovati ozbiljne ili čak smrtonosne infekcije, poznata je nuspojava lijekova koji sadržavaju metamizol.
- Ove nuspojave mogu se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ili ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka te i u osoba koje su prethodno koristile metamizol bez problema. Nije povezana s dozom metamizola.
- Potrebno je obratiti pozornost na pojavu simptoma agranulocitoze, uključujući vrućicu, zimicu, grlobolju i bolne rane na vlažnim tjelesnim površinama (sluznici), osobito u ustima, nosu i grlu te u genitalnim ili analnim područjima tijekom i neko vrijeme nakon prekida terapije lijekovima koji sadrže metamizol.
- Ako razvijete te simptome, prestanite uzimati lijek i odmah potražite liječničku pomoć.
- Ako se metamizol daje zbog vrućice, neki rani simptomi agranulocitoze mogu proći nezapaženo. Slično tome, simptomi također mogu biti prikriveni ako uzimate metamizol zajedno s antibiotikom.
- Ako razvijete simptome agranulocitoze, vaš će liječnik odmah obaviti krvni test da provjeri razinu vaših krvnih stanica.
- Ne smijete uzimati te lijekove ako ste prethodno imali agranulocitozu uzrokovanu metamizolom ili sličnim lijekovima poznatima kao pirazoloni ili pirazolidini, ako imate problema s koštanom srži ili ako imate stanje koje utječe na proizvodnju ili djelovanje krvnih stanica.
- U informacijama o lijeku za različite lijekove koji sadrže metamizol agranulocitoza se navodi kao rijetka ili vrlo rijetka nuspojava, a u nekim slučajevima kao nuspojava čija učestalost nije poznata. Iako su upozorenja već na snazi kako bi se taj rizik sveo na najmanju moguću mjeru, informacije o

lijeku ažurirat će se s detaljnijim informacijama o tome kako prepoznati simptome agranulocitoze i kada se posavjetovati s liječnikom.

- Za dodatna pitanja ili ako ste zabrinuti zbog lijekova koje uzimate, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene radnike

- Agranulocitoza izazvana metamizolom ne ovisi o dozi te se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ili ubrzo nakon prekida liječenja, čak i u bolesnika koji su te lijekove prethodno uzimali bez komplikacija.
- Bolesnike liječene metamizolom treba upozoriti da prekinu liječenje i odmah potraže liječničku pomoć ako razviju simptome agranulocitoze te da prate mogući razvoj tih simptoma tijekom cijelog liječenja i neko vrijeme nakon prekida liječenja jer se agranulocitoza može razviti naknadno.
- Ako se metamizol daje zbog vrućice, neki rani simptomi agranulocitoze mogu proći nezapaženo. Slično tome, simptomi također mogu biti prikriveni ako metamizol uzimate zajedno s antibiotikom.
- Ako bolesnici razviju simptome agranulocitoze, potrebno je odmah napraviti krvnu sliku (uključujući diferencijalnu krvnu sliku), a liječenje se mora prekinuti dok se čekaju rezultati. Ako se potvrdi agranulocitoza, liječenje se ne smije ponovno uvesti.
- Rutinsko praćenje krvne slike u bolesnika više se ne preporučuje jer pregledom nisu utvrđeni dokazi koji bi potkrijepili njegovu učinkovitost za rano otkrivanje agranulocitoze izazvane metamizolom.
- Metamizol je kontraindiciran u bolesnika s prethodnom epizodom agranulocitoze izazvane metamizolom ili agranulocitoze izazvane drugim pirazonima ili pirazolidinima, narušenom funkcijom koštane srži ili bolestima hematopoetskog sustava.
- Upozorenja su već na snazi kako bi se taj rizik sveo na najmanju moguću mjeru. Međutim, informacije o lijeku ažurirat će se kako bi se dodatno naglasila postojeća upozorenja u svrhu razvoja svijesti među bolesnicima i zdravstvenim radnicima te olakšalo rano otkrivanje i dijagnosticiranje agranulocitoze izazvane metamizolom.

Pismo zdravstvenim radnicima (DHPC), uključujući prethodno navedene preporuke, pravodobno će se poslati zdravstvenim radnicima koji propisuju, izdaju ili primjenjuju te lijekove. Izravna obavijest zdravstvenim radnicima objavljena je na [posebnoj stranici](#) na mrežnom mjestu EMA-e.

Više o lijeku

Metamizol (poznat i kao dipilen) je analgetski lijek (lijek protiv bolova). Koristi se u EU-u od 1920-ih godina i uzima se kroz usta, kao supozitorij ili injekcija za liječenje umjerene do teške boli i vrućice. Preispitivanje obuhvaća lijekove koji sadrže samo metamizol i lijekove koji sadrže metamizol u kombinaciji s drugim djelatnim tvarima.

Lijekovi koji sadrže metamizol odobreni su u nizu zemalja EU-a: Austriji, Belgiji, Bugarskoj, Hrvatskoj, Češkoj, Njemačkoj, Mađarskoj, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Nizozemskoj, Poljskoj, Portugalu, Rumunjskoj, Slovačkoj, Sloveniji i Španjolskoj. U Finskoj je povučen jedini odobreni lijek koji sadržava metamizol.

Lijekovi su dostupni pod različitim nazivima, uključujući Afexil, Algifen, Algifen Neo, Algi-Mabo, Algocalmin, 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, Pifen, Piralgin, Pyralgin, Pyralgina, Quarelin, Scopolan Compositum, Spasmalgon i Tempalpalt.

Više o postupku

Preispitivanje lijekova koji sadrže metamizol započeto je 13. lipnja 2024. na zahtjev finske agencije za lijekove u skladu s [člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ](#).

Preispitivanje je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), nadležan za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za humanu primjenu, koji je donio niz preporuka.

Preporuke PRAC-a poslane su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) koja je usvojila svoje stajalište. CMDh je tijelo koje predstavlja države članice EU-a te Island, Lihtenštajn i Norvešku. Budući da je mišljenje CMDh-a usvojeno većinom glasova, ono je poslano Europskoj komisiji koja je objavila konačnu pravno obvezujuću odluku primjenjivu u svim državama članicama EU-a.