



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2024 m. gruodžio 6 d.
EMA/407900/2024

Priemonės, kuriomis siekiama kuo labiau sumažinti sunkius skausmą malšinančio vaistinio preparato metamizolo žinomo šalutinio poveikio padarinius

Vaistinių preparatų informaciniai dokumentai turi būti atnaujinti siekiant didinti informuotumą apie žinomą agranulocitozės riziką ir palengvinti ankstyvą jos nustatymą ir diagnozavimą

2024 m. rugsėjo 18 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h))¹ patvirtino Europos vaistų agentūros (EMA) už vaistų saugumą atsakingo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomenduotas priemones, kuriomis siekiama kuo labiau sumažinti sunkias agranulocitozės – žinomo šalutinio poveikio, kurį sukelia skausmą malšinantis vaistinis preparatas metamizolas, – padarinius. Pasireiškus agranulocitozei staiga ir stipriai sumažėja granulocitų – tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių – o tai gali sukelti sunkias ar net mirtinas infekcijas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra metamizolo, įregistruoti kelyse ES šalyse vidutinio stiprumo arba stipriam skausmui ir karščiavimui malšinti. Įvairiose šalyse patvirtintos skirtingos šio vaisto vartojimo indikacijos – nuo pooperacinio skausmo ar skausmo susižalojus malšinimo iki skausmo ir karščiavimo malšinimo gydant vėžį.

Agranulocitozė yra žinomas vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, šalutinis poveikis, galintis pasireikšti bet kuriuo gydymo metu arba netrukus po to, kai buvo nutrauktas vaisto vartojimas, taip pat žmonėms, kuriems anksčiau dėl metamizolo vartojimo nekilo problemų. Šiam sunkiam šalutiniam poveikiui metamizolo dozė neturi įtakos. Įvairiose šalyse taikomos skirtingos rizikos mažinimo priemonės.

Peržiūra pradėta Suomijos vaistų agentūros prašymu, nes, nepaisant Suomijoje taikomų neseniai sustiprintų rizikos mažinimo priemonių, tebegaunama pranešimų apie metamizolo sukeltus agranulocitozės atvejus.

Peržiūrėjęs duomenis apie metamizolo keliamą agranulocitozės riziką, PRAC priėjo prie išvados, kad reikia atnaujinti esamus vaistinių preparatų informacinių dokumentų įspėjimus. Pakeitimų tikslas –

¹ CMD(h) yra vaistų reguliavimo institucija, atstovaujanti Europos Sąjungos (ES) valstybių narių, Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos interesams. Ji užtikrina, kad visoje ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotiems vaistams būtų taikomi suderinti saugumo standartai.



didinti pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų informuotumą apie šį sunkų šalutinį poveikį ir palengvinti ankstyvą jos nustatymą ir diagnozavimą.

Komitetas rekomendavo, kad sveikatos priežiūros specialistai informuotų pacientus apie tai, kad jie privalo pasireiškus agranulocitozės simptomams nutraukti šių vaistinių preparatų vartojimą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją. Simptomai gali būti karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ir skausmingi drėgnų kūno paviršių (gleivinių) pokyčiai, visų pirma burnos, nosies ir gerklės arba lyties organų ar išangės srityje. Pacientai turi stebėti šiuos simptomus tiek gydymo laikotarpiu, tiek netrukus po to, kai buvo nutrauktas vaisto vartojimas.

Jei metamizolas vartojamas karščiavimui malšinti, kai kurių ankstyvų agranulocitozės simptomų galima nepastebėti. Be to, šie simptomai taip pat gali likti nepastebėti, jei kartu su metamizolu vartojami antibiotikai.

Jei pacientams pasireiškia agranulocitozės simptomai, būtina nedelsiant atlikti kraujo tyrimą, kad būtų galima nustatyti kraujo ląstelių, įskaitant įvairių rūšių baltųjų kraujo ląstelių, koncentraciją kraujyje. Vaisto vartojimą būtina nutraukti, kol bus gauti rezultatai.

PRAC taip pat rekomendavo, kad metamizolą būtų draudžiama vartoti pacientams, kuriems kyla didesnė agranulocitozės išsivystymo rizika arba kuriems gali kilti tokia rizika. Tai apima pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė metamizolo arba panašių vaistų, pirazonų arba pirozolidinų, sukelta agranulocitozė, kurių sutrikusi kaulų čiulpų funkcija arba kurie serga liga, susijusia su kraujo ląstelių gamyba ar funkcionavimu.

Rekomendacijos parengtos peržiūrėjus visus turimus įrodymus, įskaitant mokslinės literatūros duomenis, poregistracinius saugumo duomenis ir suinteresuotųjų subjektų, pvz., pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų pateiktą informaciją. Peržiūros metu PRAC konsultavosi su ekspertų grupe, kurią sudarė skausmo malšinimo specialistai, hematologai, bendrosios praktikos gydytojai, vaistininkai ir pacientų atstovai.

PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką. Tačiau visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informaciniai dokumentai bus atnaujinti atsižvelgiant į šias rekomendacijas. PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos CMD(h), kuri jas patvirtino ir 2024 m. rugsėjo 18 d. priėmė savo nuomonę. Europos Komisija 2024 m. lapkričio 22 d. paskelbė ES taikytiną teisiškai privalomą galutinį sprendimą.

Informacija pacientams

- Agranulocitozė – staigus ir stiprus granulocitų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) sumažėjimas, galintis sukelti sunkias ar net mirtinas infekcijas – yra žinomas vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, šalutinis poveikis.
- Šis šalutinis poveikis gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu arba netrukus po to, kai buvo nutrauktas vaisto vartojimas, taip pat žmonėms, kuriems anksčiau dėl metamizolo vartojimo nekilo problemų. Metamizolo dozė tam neturi įtakos.
- Jūs turite stebėti, ar Jums neprasidėjo agranulocitozės simptomai, įskaitant karščiavimą, šaltkrėtį, gerklės skausmą ir skausmingus drėgnų kūno paviršių (gleivinių) pokyčius, ypač burnos, nosies ir gerklės arba lyties organų ar išangės srityje, tiek gydymo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metamizolo, laikotarpiu, tiek netrukus po jo.
- Pasireiškus šiems simptomams, vaistinio preparato nebevartokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

- Jei metamizolas vartojamas karščiavimui malšinti, kai kurių ankstyvų agranulocitozės simptomų galima nepastebėti. Be to, šie simptomai gali likti nepastebėti, jei kartu su metamizolu vartojate antibiotikus.
- Jeigu Jums pasireikštų agranulocitozės simptomai, Jūsų sveikatos priežiūros specialistas nedelsdamas atliks kraujo tyrimą Jūsų kraujo ląstelių koncentracijai nustatyti.
- Šiuos vaistinius preparatus draudžiama vartoti, jei Jums anksčiau pasireiškė metamizolo arba panašių vaistų, pirazonų arba pirozolidinų, sukelta agranulocitozė, yra nustatyta kaulų čiulpų funkcijos sutrikimų arba Jūs sergate kraujo ląstelių gamybą ar funkcionavimą veikiančia liga.
- Įvairių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informaciniuose dokumentuose agranulocitozė nurodyta kaip retas arba labai retas šalutinis poveikis, o kai kuriais atvejais – kaip šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas. Nors jau įtraukti įspėjimai šiai rizikai sumažinti, vaistinio preparato informaciniai dokumentai bus atnaujinti, į juos įtraukiant išsamesnę informaciją apie tai, kaip atpažinti agranulocitozės simptomus ir kada kreiptis į gydytoją.
- Iškilus klausimams arba abejonėms dėl Jums paskirtų vaistų, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Metamizolo sukeliama agranulocitozei dozė neturi įtakos; ji gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu arba netrukus po to, kai buvo nutrauktas vaisto vartojimas, net ir tiems pacientams, kuriems anksčiau vartojant šiuos vaistinius preparatus nekilo komplikacijų.
- Metamizolu gydomiems pacientams reikia nurodyti nutraukti gydymą, jei pasireikštų agranulocitozės simptomai, ir nedelsiant kreiptis į gydytoją, stebėti šiuos simptomus visą gydymo laikotarpį ir netrukus po gydymo nutraukimo, nes agranulocitozė gali pasireikšti vėliau.
- Jei metamizolas vartojamas karščiavimui malšinti, kai kurių ankstyvų agranulocitozės simptomų galima nepastebėti. Be to, šie simptomai gali likti nepastebėti, jei kartu su metamizolu vartojamas antibiotikas.
- Jei pacientams pasireiškia agranulocitozės simptomai, būtina nedelsiant atlikti kraujo tyrimą (įskaitant diferencinį kraujo ląstelių tyrimą) ir gydymą nutraukti, kol bus gauti tyrimo rezultatai. Jei agranulocitozė patvirtinama, gydymą vėl skirti draudžiama.
- Reguliariai stebėti pacientų kraujo ląstelių koncentraciją neberekomenduojama, nes atlikus peržiūrą negauta jokių įrodymų, pagrindžiančių tokių tyrimų veiksmingumą siekiant anksti nustatyti metamizolo sukeltos agranulocitozės atvejus.
- Metamizolą draudžiama vartoti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė metamizolo arba pirazonų ar pirozolidinų sukelta agranulocitozė, kurių sutrikusi kaulų čiulpų funkcija arba jie serga hematopoetinės sistemos ligomis.
- Siekiant sumažinti šią riziką, jau įtraukti atitinkami įspėjimai. Tačiau vaistinių preparatų informaciniai dokumentai bus atnaujinti, siekiant sustiprinti esamus įspėjimus, kad būtų galima didinti pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų informuotumą ir palengvinti ankstyvą metamizolo sukeltos agranulocitozės nustatymą ir diagnozavimą.

Sveikatos priežiūros specialistams, skiriantiems ar išduodantiems šiuos vaistus, bus išsiųstas tiesioginis sveikatos priežiūros specialistui skirtas pranešimas (DHPC) su pirmiau išdėstytomis rekomendacijomis. DHPC skelbiamas [tam skirtame EMA svetainės puslapyje](#).

Išsamesnė informacija apie vaistinį preparatą

Metamizolas (dar vadinamas dipironu) yra analgetikas (skausmą malšinantis vaistas). ES jis vartojamas nuo praėjusio amžiaus trečiojo dešimtmečio geriamųjų vaistinių preparatų, žvakučių arba injekcinių preparatų forma vidutinio stiprumo arba stipriam skausmui ir karščiavimui malšinti. Atliekant peržiūrą buvo vertinami tiek vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra tik metamizolo, tiek vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra metamizolo ir kitų veikliųjų medžiagų.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra metamizolo, įregistruoti keliose ES šalyse: Austrijoje, Belgijoje, Bulgarijoje, Kroatijoje, Čekijoje, Vokietijoje, Vengrijoje, Italijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Liuksemburge, Nyderlanduose, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovakijoje, Slovėnijoje ir Ispanijoje. Vienintelio Suomijoje įregistruoto vaistinio preparato, kurioje sudėtyje yra metamizolo, registracija buvo atsiimta.

Jie parduodami įvairiais pavadinimais, įskaitant 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 ir Tempalgin.

Išsamesnė informacija apie procedūrą

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, peržiūra buvo pradėta 2024 m. birželio 13 d. Suomijos vaistų agentūros prašymu pagal [Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnį](#).

Peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) – komitetas, atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą, – kuris parengė kelias rekomendacijas.

PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotų procedūrų koordinavimo grupei (CMD(h)), kuri priėmė savo nuomonę. CMD(h) – tai iš ES valstybių narių, taip pat Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos atstovų susidedantis organas. Kadangi CMD(h) nuomonė buvo priimta balsų dauguma, ji nusiųsta Europos Komisijai, kuri priėmė visose ES valstybėse narėse taikytiną teisiškai privalomą galutinį sprendimą.