



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 december 2024
EMA/407900/2024

Maatregelen om ernstige uitkomsten van bekende bijwerkingen van pijnstillers metamizol tot een minimum te beperken

Productinformatie die moet worden bijgewerkt om mensen bewust te maken van het bekende risico op agranulocytose en om de vroegtijdige opsporing en diagnose ervan te vergemakkelijken

Op 18 september 2024 onderschreef de CMD(h)¹ de door het PRAC, het veiligheidscomité van het EMA, aanbevolen maatregelen om de ernstige uitkomsten van agranulocytose, een bekende bijwerking die wordt veroorzaakt door de pijnstiller metamizol, tot een minimum te beperken. Bij agranulocytose is sprake van een plotselinge en sterke afname van granulocyten, een type witte bloedcel, die tot ernstige of zelfs fatale infecties kan leiden.

Metamizol-bevattende geneesmiddelen zijn in een aantal EU-landen goedgekeurd voor de behandeling van matige tot ernstige pijn en koorts. De goedgekeurde toepassingen variëren van land tot land, van de behandeling van pijn na een operatie of letsel tot de behandeling van kankergerelateerde pijn en koorts.

Agranulocytose is een bekende bijwerking van metamizol-bevattende geneesmiddelen die op elk moment tijdens de behandeling of kort na het stopzetten van het geneesmiddel kan optreden, en bij mensen die eerder zonder problemen metamizol hebben gebruikt. Deze ernstige bijwerking houdt geen verband met de gebruikte dosis metamizol. De bestaande maatregelen om dit risico tot een minimum te beperken verschillen van land tot land.

De beoordeling werd gestart op verzoek van het Finse geneesmiddelenbureau, aangezien voor metamizol nog steeds gevallen van agranulocytose werden gemeld ondanks de recente aanscherping van de risicobeperkende maatregelen in Finland.

Na de beoordeling van gegevens over het risico op agranulocytose voor metamizol concludeerde het PRAC dat de bestaande waarschuwingen in de productinformatie moesten worden bijgewerkt. De wijzigingen zijn bedoeld om patiënten en professionele zorgverleners bewuster te maken van deze ernstige bijwerking en de vroegtijdige opsporing en diagnose ervan te vergemakkelijken.

¹ De CMD(h) is een regelgevend orgaan op het gebied van geneesmiddelen waarin de lidstaten van de Europese Unie, IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen in de hele EU voor geneesmiddelen die zijn goedgekeurd via nationale procedures.



Het Comité adviseerde dat professionele zorgverleners patiënten moeten informeren om te stoppen met het gebruik van deze geneesmiddelen en onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als zij symptomen van agranulocytose ontwikkelen. Deze omvatten koorts, rillingen, keelpijn en pijnlijke zweren op vochtige, binnenoppervlakken van het lichaam (slijmvliezen), vooral in de mond, neus en keel of in de schaamstreek of de anale regio. Patiënten moeten zowel tijdens als kort na het stoppen van de behandeling alert blijven op deze symptomen.

Als metamizol voor koorts wordt ingenomen, kunnen sommige vroege symptomen van agranulocytose onopgemerkt blijven. Ook wanneer antibiotica samen met metamizol worden gebruikt, kunnen deze symptomen worden gemaskeerd.

Als patiënten symptomen van agranulocytose ontwikkelen, moet onmiddellijk een test worden uitgevoerd om hun concentraties bloedcellen te meten, met inbegrip van de concentraties van verschillende typen witte bloedcellen. De behandeling moet worden stopgezet in afwachting van de resultaten.

Het PRAC heeft ook aanbevolen dat metamizol niet mag worden gebruikt bij patiënten die een verhoogd risico lopen op of vatbaar zijn voor agranulocytose. Dit omvat patiënten die eerder agranulocytose hebben gehad als gevolg van metamizol, of soortgelijke geneesmiddelen die bekend staan als pyrazolonen of pyrazolidines, die problemen hebben met hun beenmerg of die een aandoening hebben die van invloed is op de wijze waarop hun bloedcellen worden gemaakt of werken.

De aanbevelingen volgen op een beoordeling van alle beschikbare gegevens, waaronder gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, veiligheidsgegevens na het in de handel brengen en door informatie die werd ingediend door belanghebbenden, zoals patiënten en professionele zorgverleners. Tijdens de beoordeling heeft het PRAC advies ingewonnen bij een deskundigengroep van specialisten met ervaring op het gebied van pijnbeheersing, hematologen, huisartsen, apothekers en een patiëntenvertegenwoordiger.

Het PRAC concludeerde dat de voordelen van metamizol-bevattende geneesmiddelen nog steeds groter zijn dan de risico's. De productinformatie voor alle metamizol-bevattende geneesmiddelen zal echter met deze aanbevelingen worden bijgewerkt. De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de CMD(h), die ze bekrachtigde en op 18 september 2024 zijn standpunt bepaalde. De Europese Commissie nam op 22 november 2024 een definitief juridisch bindend besluit dat in de hele EU van toepassing is.

Informatie voor patiënten

- Agranulocytose, een plotselinge en sterke afname van granulocyten (een type witte bloedcel) die kan leiden tot ernstige of zelfs fatale infecties, is een bekende bijwerking van metamizol-bevattende geneesmiddelen.
- Deze bijwerking kan op elk moment tijdens de behandeling of kort na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel optreden, en bij mensen die eerder zonder problemen metamizol hebben gebruikt. De bijwerking is niet gerelateerd aan de gebruikte dosis metamizol.
- U moet alert blijven op het ontstaan van symptomen van agranulocytose, waaronder koorts, koude rillingen, keelpijn en pijnlijke zweren in vochtige, binnenoppervlakken van het lichaam (slijmvliezen), met name in de mond, neus en keel of in de schaamstreek of anale regio, zowel tijdens als kort na het stoppen van de behandeling met metamizol-bevattende geneesmiddelen.

- Als deze symptomen bij u optreden, stop dan met het innemen van het geneesmiddel en roep onmiddellijk medische hulp in.
- Als metamizol voor koorts wordt ingenomen, kunnen sommige vroege symptomen van agranulocytose onopgemerkt blijven. Evenzo kunnen symptomen worden gemaskeerd als u metamizol samen met een antibioticum gebruikt.
- Als u symptomen van agranulocytose krijgt, zal uw zorgverlener onmiddellijk een bloedtest doen om uw concentraties bloedcellen te controleren.
- U mag deze geneesmiddelen niet gebruiken als u eerder agranulocytose hebt gehad als gevolg van metamizol of soortgelijke geneesmiddelen die bekend staan als pyrazolonen of pyrazolidines, als u problemen hebt met uw beenmerg of als u een aandoening hebt die van invloed is op de wijze waarop uw bloedcellen worden gemaakt of werken.
- In de productinformatie van de verschillende metamizol-bevattende geneesmiddelen wordt agranulocytose vermeld als een zeldzame of zeer zeldzame bijwerking en in sommige gevallen als een bijwerking waarvan de frequentie niet bekend is. Hoewel er al waarschuwingen van kracht zijn om dit risico tot een minimum te beperken, zal de productinformatie worden bijgewerkt met meer gedetailleerde informatie over hoe de symptomen van agranulocytose kunnen worden herkend en wanneer uw arts moet worden geraadpleegd.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt of zich ongerust maakt over uw geneesmiddelen.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Door metamizol geïnduceerde agranulocytose is niet dosisafhankelijk en kan op elk moment tijdens de behandeling of kort na het stopzetten van de behandeling optreden, zelfs bij patiënten die deze geneesmiddelen eerder zonder complicaties hebben gebruikt.
- Patiënten die met metamizol worden behandeld, moeten worden geïnstrueerd de behandeling stop te zetten en onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij symptomen van agranulocytose ontwikkelen en gedurende de behandeling en kort na de stopzetting waakzaam te blijven voor deze symptomen, aangezien agranulocytose een vertraagde aanvang kan hebben.
- Als metamizol voor koorts wordt ingenomen, kunnen sommige vroege symptomen van agranulocytose onopgemerkt blijven. Evenzo kunnen symptomen ook worden gemaskeerd als metamizol gelijktijdig met een antibioticum wordt ingenomen.
- Als patiënten symptomen van agranulocytose ontwikkelen, moet onmiddellijk een test voor een volledig bloedbeeld (inclusief differentiële bloedtelling) worden uitgevoerd en moet de behandeling worden stopgezet voordat de testresultaten beschikbaar zijn. Als agranulocytose wordt bevestigd, mag de behandeling niet opnieuw worden gestart.
- Routinematige controle van het bloedbeeld bij patiënten wordt niet langer aanbevolen aangezien uit de beoordeling geen aanwijzingen naar voren kwamen die de werkzaamheid van het middel voor vroegtijdige detectie van door metamizol geïnduceerde agranulocytose ondersteunen.
- Metamizol is gecontra-indiceerd bij patiënten met een eerdere episode van door metamizol geïnduceerde agranulocytose of agranulocytose geïnduceerd door andere pyrazolonen of pyrazolidines, een verminderde beenmergfunctie of ziekten van het hematopoëtische systeem.

- Er zijn al waarschuwingen van kracht om dit risico tot een minimum te beperken. De productinformatie zal echter worden bijgewerkt om de bestaande waarschuwingen aan te scherpen om patiënten en professionele zorgverleners bewuster te maken en de vroegtijdige opsporing en diagnose van door metamizol geïnduceerde agranulocytose te vergemakkelijken.

Professionele zorgverleners die deze geneesmiddelen voorschrijven, verstrekken of toedienen zullen te zijner tijd een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC) ontvangen waarin de bovenstaande aanbevelingen zijn opgenomen. De DHPC wordt gepubliceerd op een [speciale pagina](#) op de website van het EMA.

Meer over het geneesmiddel

Metamizol (ook bekend als dipyrone) is een pijnstillend middel. Het wordt in de EU gebruikt sinds de jaren 1920 en wordt ingenomen via de mond, een zetpil of injectie, voor de behandeling van matige tot ernstige pijn en koorts. De beoordeling omvat zowel geneesmiddelen die alleen metamizol bevatten als geneesmiddelen die metamizol in combinatie met andere werkzame stoffen bevatten.

Metamizol-bevattende geneesmiddelen zijn in een aantal EU-landen goedgekeurd: België, Bulgarije, Duitsland, Hongarije, Italië, Kroatië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje en Tsjechië. In Finland werd het enige goedgekeurde metamizol-bevattende geneesmiddel uit de handel genomen.

Zij zijn verkrijgbaar onder een reeks namen, waaronder 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 en Tempalgin

Meer over de procedure

De beoordeling van metamizol-bevattende geneesmiddelen werd op 13 juni 2024 op verzoek van het Finse geneesmiddelenbureau in gang gezet krachtens [artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC deed een aantal aanbevelingen.

De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die zijn standpunt bepaalde. De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. Aangezien het standpunt van de CMD(h) bij meerderheid van stemmen werd aangenomen, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die een definitief juridisch bindend besluit heeft genomen dat van toepassing is in alle EU-lidstaten.