



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. desember 2024
EMA/407900/2024

Tiltak for å begrense alvorlige utfall av kjente bivirkninger ved bruk av smertestillende metamizol

Produktinformasjonen skal oppdateres for å synliggjøre den kjente risikoen for agranulocytose og gjøre det lettere å oppdage og diagnostisere sykdommen tidlig

18. september 2024¹ godkjente CMDh tiltakene anbefalt av EMAs sikkerhetskomité, PRAC, for å begrense de alvorlige resultatene av agranulocytose, en kjent bivirkning forårsaket av smertestillende metamizol. Agranulocytose innebærer en plutselig og kraftig reduksjon av granulocytter, en type hvite blodlegemer, som kan føre til alvorlige eller også dødelige infeksjoner.

Metamizolholdige legemidler er tillatt i en rekke EU-land for behandling av moderate til sterke smerter og feber. De tillatte bruksområdene varierer fra land til land, fra behandling av smerter etter operasjoner eller skader til behandling av kreftrelaterte smerter og feber.

Agranulocytose er en kjent bivirkning ved metamizolholdige legemidler som kan oppstå når som helst under behandlingen eller kort tid etter avsluttet behandling, også hos personer som tidligere har brukt metamizol uten problemer. Denne alvorlige bivirkningen er ikke relatert til den benyttede dosen metamizol. De eksisterende tiltakene for å begrense denne risikoen varierer fra land til land.

Gjennomgangen ble igangsatt på anmodning fra det finske legemiddelverket, ettersom tilfeller av agranulocytose fortsatt ble rapportert med metamizol selv om det nylig var innført kraftigere risikobegrensende tiltak i Finland.

Etter å ha gjennomgått data om risikoen for agranulocytose for metamizol konkluderte PRAC med at de eksisterende advarslene i produktinformasjonen måtte oppdateres. Formålet med endringene er å synliggjøre denne alvorlige bivirkningen blant pasienter og helsepersonell og gjøre det lettere å oppdage og diagnostisere den tidlig.

Komiteen anbefalte at helsepersonell informerer pasientene om å slutte å ta disse legemidlene og søke øyeblikkelig legehjelp dersom de får symptomer på agranulocytose. Disse omfatter feber, frysninger, sår hals og vonde sår på de fuktige, indre kroppsoverflatene (slimhinnene), spesielt i munn, nese og svelg eller i genital- eller analregionen. Pasientene må være oppmerksomme på disse symptomene både under og kort tid etter avsluttet behandling.

¹ CMDh er et legemiddeltilsyn som representerer EUs medlemsstater, Island, Liechtenstein og Norge. Det er ansvarlig for å sikre harmoniserte sikkerhetsstandarder for legemidler som er godkjent via nasjonale prosedyrer i hele EU.



Dersom metamizol tas for feber, er det mulig at noen tidlige symptomer på agranulocytose ikke blir oppdaget. Når antibiotika brukes sammen med metamizol, kan disse symptomene på samme måte også bli dekket over.

Dersom pasienter får symptomer på agranulocytose, må det umiddelbart tas en prøve for å måle blodcellenivå, herunder nivået av forskjellige typer hvite blodlegemer. Behandlingen må stoppes i påvente av resultatene.

PRAC anbefalte også at metamizol ikke må brukes hos pasienter som har økt risiko for eller er mottakelige for agranulocytose. Dette omfatter pasienter som tidligere har opplevd agranulocytose forårsaket av metamizol, eller lignende legemidler kjent som pyrazoloner eller pyrazolidiner, som har problemer med beinmargen, eller som har en tilstand som påvirker hvordan blodcellene deres dannes eller fungerer.

Anbefalingene er basert på en gjennomgang av all tilgjengelig dokumentasjon, herunder data fra den vitenskapelige litteraturen, sikkerhetsdata etter markedsføring og informasjon fra berørte parter som pasienter og helsepersonell. Under gjennomgangen innhentet PRAC råd fra en ekspertgruppe bestående av spesialister med erfaring innen smertebehandling, hematologer, allmennleger, farmasøyter og en pasientrepresentant.

PRAC konkluderte med at nytten ved metamizolholdige legemidler fortsatt er større enn risikoen. Imidlertid vil produktinformasjonen for alle metamizolholdige legemidler bli oppdatert med disse anbefalingene. Anbefalingene fra PRAC ble sendt til CMDh, som godkjente dem og vedtok sitt standpunkt 18. september 2024. Europakommisjonen tok en endelig juridisk bindende beslutning som gjaldt i hele EU 22. november 2024.

Informasjon til pasienter

- Agranulocytose, en plutselig og kraftig reduksjon i granulocytter (en type hvite blodlegemer) som kan føre til alvorlige eller til og med dødelige infeksjoner, er en kjent bivirkning med metamizolholdige legemidler.
- Denne bivirkningen kan oppstå når som helst under behandlingen eller kort tid etter avsluttet behandling, og hos personer som tidligere har brukt metamizol uten problemer. Det er ikke relatert til den benyttede dosen metamizol.
- Du må være oppmerksom på forekomst av symptomer på agranulocytose, herunder feber, frysninger, sår hals og vonde sår i de fuktige, indre kroppsoverflatene (slimhinnene), særlig i munn, nese og svelg eller i genital- eller analregionen, både under og kort tid etter avsluttet behandling med metamizolholdige legemidler.
- Dersom du får disse symptomene, skal du slutte å ta legemiddelet og søke akutt legehjelp.
- Dersom metamizol tas for feber, er det mulig at noen tidlige symptomer på agranulocytose ikke blir oppdaget. På samme måte kan symptomene også bli dekket over dersom du tar metamizol sammen med et antibiotikum.
- Dersom du får symptomer på agranulocytose, vil helsepersonell ta en blodprøve umiddelbart for å kontrollere blodcellenivået ditt.
- Du må ikke ta disse legemidlene dersom du tidligere har opplevd agranulocytose forårsaket av metamizol eller lignende legemidler kjent som pyrazoloner eller pyrazolidiner, dersom du har

problemer med beinmargen, eller dersom du har en tilstand som påvirker hvordan blodcellene dine dannes eller fungerer.

- Produktinformasjonen til de forskjellige metamizolholdige legemidlene viser agranulocytose som en sjelden eller svært sjelden bivirkning, og i noen tilfeller en bivirkning der hyppigheten ikke er kjent. Selv om det allerede foreligger advarsler for å begrense denne risikoen, vil produktinformasjonen bli oppdatert med mer detaljert informasjon om hvordan symptomene på agranulocytose kan gjenkjennes, og når lege bør oppsøkes.
- Dersom du har spørsmål eller bekymringer knyttet til legemidlene dine, skal du snakke med lege eller apotek.

Informasjon til helsepersonell

- Metamizolutløst agranulocytose er ikke doseavhengig og kan oppstå når som helst under behandlingen eller kort tid etter seponering, selv hos pasienter som tidligere har brukt disse legemidlene uten komplikasjoner.
- Pasienter som behandles med metamizol, må få beskjed om å avbryte behandlingen og oppsøke lege umiddelbart dersom de får symptomer på agranulocytose, og om å være på vakt for disse symptomene under hele behandlingen og kort tid etter avsluttet behandling, ettersom agranulocytose kan ha en forsinket debut.
- Dersom metamizol tas for feber, er det mulig at noen tidlige symptomer på agranulocytose ikke blir oppdaget. På samme måte kan symptomene også bli dekket over dersom metamizol tas samtidig med et antibiotikum.
- Dersom pasienter får symptomer på agranulocytose, bør det umiddelbart utføres en blodtelling (herunder differensial blodtelling), og behandlingen må avbrytes før testresultatene er tilgjengelige. Dersom agranulocytose bekreftes, må behandlingen ikke gjeninnføres.
- Rutinemessig overvåking av blodverdier hos pasienter er ikke lenger anbefalt, ettersom gjennomgangen ikke fant bevis for at dette effektivt sikrer tidlig påvisning av metamizolutløst agranulocytose.
- Metamizol er kontraindisert hos pasienter med en tidligere episode av metamizolutløst agranulocytose eller agranulocytose utløst av andre pyrazoloner eller pyrazolidiner, nedsatt beinmargsfunksjon eller sykdommer i det hematopoietiske systemet.
- Det er allerede gitt advarsler for å begrense denne risikoen. Produktinformasjonen vil imidlertid bli oppdatert for å styrke de eksisterende advarslene, øke bevisstheten blant pasienter og helsepersonell og legge til rette for at metamizolutløst agranulocytose kan bli oppdaget og diagnostisert i en tidlig fase.

Et kjære helsepersonell-brev med de ovennevnte anbefalingene vil etter hvert bli sendt til helsepersonell som foreskriver, dispenserer eller administrerer disse legemidlene. Brevet publiseres på en [egen side](#) på EMAs nettsted.

Mer om legemiddelet

Metamizol (også kjent som dipyrone) er et smertestillende legemiddel. Det har vært brukt i EU siden 1920-tallet og tas gjennom munnen, som stikkpiller eller injeksjon for å behandle moderate til sterke smerter og feber. Gjennomgangen omfatter både legemidler som inneholder metamizol alene, og legemidler som inneholder metamizol i kombinasjon med andre virkestoffer.

Metamizolholdige legemidler er tillatt i en rekke EU-land: Belgia, Bulgaria, Italia, Kroatia, Latvia, Litauen, Luxembourg, Nederland, Polen, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spania, Tsjekkia, Tyskland, Ungarn og Østerrike. I Finland ble det eneste tillatte metamizolholdige legemiddelet trukket tilbake.

De er tilgjengelige under en rekke navn, herunder 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 og Tempalgin.

Mer om prosedyren

Gjennomgangen av metamizolholdige legemidler ble startet 13. juni 2024 etter anmodning fra det finske legemiddelverket i henhold til [artikkel 107i i direktiv 2001/83/EF](#).

Gjennomgangen er blitt utført av komiteen for legemiddelovervåking (PRAC), komiteen som er ansvarlig for evaluering av sikkerhetsspørsmål knyttet til legemidler til mennesker, og som har kommet med en rekke anbefalinger.

Anbefalingene fra PRAC ble sendt til koordineringsgruppen for gjensidig anerkjennelse og desentraliserte prosedyrer for legemidler til mennesker (CMDh), som vedtok sitt standpunkt. CMDh er et organ som representerer EU-landene, deriblant Island, Liechtenstein og Norge. Da CMDhs standpunkt ble vedtatt ved stemmeflertall, ble den sendt til Europakommisjonen, som tok en endelig rettslig bindende beslutning som gjelder i alle EU-landene.