



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 grudnia 2024 r.
EMA/407900/2024

Działania mające na celu zminimalizowanie poważnych skutków znanych działań niepożądanych środka przeciwbólowego metamizol

Aktualizacja druków informacyjnych w celu zwiększenia świadomości na temat znanego ryzyka związanego z agranulocytozą oraz ułatwienia jej wczesnego wykrywania i diagnostyki

W dniu 18 września 2024 r. CMDh¹ zatwierdziła działania, które zalecił PRAC (komitet EMA ds. bezpieczeństwa), mające na celu zminimalizowanie poważnych skutków agranulocytozy – znanego działania niepożądanego wywołanego przez środek przeciwbólowy metamizol. Agranulocytoza to nagły i gwałtowny spadek liczby granulocytów, rodzaju białych krwinek, mogący prowadzić do ciężkich, a nawet śmiertelnych zakażeń.

Leki zawierające metamizol są dopuszczone do obrotu w wielu krajach UE do leczenia bólu i gorączki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zatwierdzone zastosowania tych leków różnią się w zależności od kraju: od leczenia bólu po zabiegach chirurgicznych lub urazach po leczenie gorączki i bólu związanego z nowotworem.

Agranulocytoza to znane działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających metamizol, które może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia lub krótko po jego zakończeniu, także u osób, które wcześniej bez problemów stosowały metamizol. To poważne działanie niepożądane nie jest związane z dawką przyjętego metamizolu. Dostępne działania mające na celu zminimalizowanie tego ryzyka różnią się w zależności od kraju.

Procedurę ponownej oceny rozpoczęto na wniosek fińskiej agencji ds. leków. Przyczyną było dalsze zgłaszanie przypadków agranulocytozy w związku ze stosowaniem metamizolu pomimo tego, że niedawno wzmocniono działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka w Finlandii.

Po dokonaniu ponownej oceny danych dotyczących ryzyka wystąpienia agranulocytozy wywołanej metamizolem PRAC stwierdził, że konieczna jest aktualizacja istniejących ostrzeżeń w drukach informacyjnych. Zmiany te mają na celu zwiększenie świadomości pacjentów i personelu medycznego na temat tego poważnego działania niepożądanego oraz ułatwienie jego wczesnego wykrywania i diagnostyki.

¹ CMDh jest organem regulacyjnym ds. leków, reprezentującym państwa członkowskie Unii Europejskiej (UE), Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest on odpowiedzialny za harmonizację standardów bezpieczeństwa stosowania leków dopuszczonych do obrotu w procedurach krajowych w całej UE.



Komitet stwierdził, że personel medyczny musi informować pacjentów o tym, że w przypadku wystąpienia objawów agranulocytozy powinni oni odstawić te leki i natychmiast skonsultować się z lekarzem. Objawy te to: gorączka, dreszcze, ból gardła i bolesne zmiany na powierzchni wewnętrznych, wilgotnych części ciała (błonach śluzowych), zwłaszcza w jamie ustnej, nosie i gardle albo w obrębie narządów płciowych lub odbytu. Pacjenci muszą zachować czujność na te objawy zarówno podczas leczenia, jak i przez krótki czas po jego zakończeniu.

W przypadku przyjmowania metamizolu z powodu gorączki niektórych wczesnych objawów agranulocytozy można nie zauważyć. Podobnie jest w przypadku stosowania antybiotyków w skojarzeniu z metamizolem – objawy te mogą być zamaskowane.

W przypadku wystąpienia u pacjentów objawów agranulocytozy należy natychmiast wykonać badanie poziomu krwinek, w tym różnego rodzaju krwinek białych. Leczenie należy wstrzymać podczas oczekiwania na wyniki badania.

PRAC stwierdził również, że metamizolu nie wolno stosować u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia agranulocytozy lub podatnych na agranulocytozę. Dotyczy to pacjentów, u których wcześniej wystąpiła agranulocytoza wywołana metamizolem lub podobnymi lekami określanymi jako pirazolony lub pirazolidyny, i którzy mają problemy ze szpikiem kostnym lub choroby wpływające na wytwarzanie lub funkcjonowanie krwinek.

Zalecenia te wynikają z ponownej oceny wszystkich dostępnych dowodów, w tym danych z literatury naukowej, danych o bezpieczeństwie stosowania produktu po jego wprowadzeniu na rynek oraz informacji przedłożonych przez zainteresowane strony, czyli pacjentów i personel medyczny. W trakcie ponownej oceny PRAC zwrócił się o opinię do grupy ekspertów złożonej ze specjalistów mających doświadczenie w leczeniu bólu, hematologów, lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, farmaceutów oraz przedstawiciela pacjentów.

PRAC stwierdził, że korzyści ze stosowania leków zawierających metamizol nadal przewyższają ryzyko. Niemniej jednak druki informacyjne wszystkich leków zawierających metamizol zostaną zaktualizowane zgodnie z tymi zaleceniami. Zalecenia PRAC przesłano do CMDh, która 18 września 2024 r. zatwierdziła je i przyjęła w tej sprawie stanowisko. 22 listopada 2024 r. Komisja Europejska wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Agranulocytoza, nagły i gwałtowny spadek liczby granulocytów (rodzaju białych krwinek), który może prowadzić do ciężkich, a nawet śmiertelnych zakażeń, stanowi znane działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających metamizol.
- To działanie niepożądane może wystąpić w dowolnym momencie podczas przyjmowania tego leku lub krótko po jego zakończeniu, także u osób, które wcześniej bez problemów stosowały metamizol. Działanie to nie jest związane z przyjętą dawką leku.
- Pacjent musi zachować czujność na wystąpienie objawów agranulocytozy, takich jak: gorączka, dreszcze, ból gardła i bolesne zmiany na powierzchni wewnętrznych, wilgotnych części ciała (błonach śluzowych), zwłaszcza w jamie ustnej, nosie i gardle albo w obrębie narządów płciowych lub odbytu, zarówno podczas, jak i krótko po zakończeniu przyjmowania leków zawierających metamizol.
- W przypadku wystąpienia tych objawów należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

- W przypadku przyjmowania metamizolu z powodu gorączki niektórych wczesnych objawów agranulocytozy można nie zauważyć. Objawy mogą być zamaskowane także w przypadku przyjmowania metamizolu z antybiotykiem.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy agranulocytozy, lekarz powinien natychmiast przeprowadzić badanie krwi w celu sprawdzenia poziomu krwinek.
- Leków tych nie wolno stosować u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła agranulocytoza wywołana metamizolem lub podobnymi lekami określanymi jako pirazolony lub pirazolidyny, i którzy mają problemy ze szpikiem kostnym lub choroby wpływające na wytwarzanie lub funkcjonowanie krwinek.
- W drukach informacyjnych różnych leków zawierających metamizol wymienia się agranulocytozę jako rzadkie lub bardzo rzadkie działanie niepożądane, a w niektórych przypadkach działanie niepożądane, którego częstość występowania jest nieznana. Chociaż dodano już ostrzeżenia mające na celu zminimalizowanie tego ryzyka, do druków informacyjnych zostaną dodane bardziej szczegółowe informacje o tym, jak rozpoznać objawy agranulocytozy i kiedy należy skonsultować się z lekarzem.
- W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości dotyczących przyjmowanych leków należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla personelu medycznego

- Agranulocytoza wywołana metamizolem nie jest zależna od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie trwania leczenia lub krótko po jego zakończeniu, nawet u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali te leki bez żadnych powikłań.
- Pacjentów leczonych metamizolem należy poinstruować, aby w przypadku pojawienia się objawów agranulocytozy przerwali leczenie i natychmiast zwrócili się do lekarza oraz pozostali czujni na te objawy przez cały okres leczenia i krótko po jego zakończeniu, ponieważ agranulocytoza może pojawić się z opóźnieniem.
- W przypadku przyjmowania metamizolu z powodu gorączki niektórych wczesnych objawów agranulocytozy można nie zauważyć. Objawy mogą być zamaskowane także w przypadku przyjmowania metamizolu razem z antybiotykiem.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy agranulocytozy, należy natychmiast wykonać morfologię krwi (z różnicowaniem leukocytów) i nie przyjmować tych leków podczas oczekiwania na wyniki badania. W przypadku potwierdzenia agranulocytozy nie należy ponownie rozpoczynać leczenia.
- Nie zaleca się już regularnego kontrolowania liczby krwinek u pacjentów, ponieważ podczas ponownej oceny nie znaleziono żadnych dowodów potwierdzających skuteczność takiej kontroli we wczesnym wykrywaniu agranulocytozy wywołanej metamizolem.
- Metamizol jest przeciwwskazany u pacjentów z wcześniejszym epizodem agranulocytozy wywołanej metamizolem lub agranulocytozy wywołanej innymi pirazonami lub pirazolidynami, zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub chorobami układu krwiotwórczego.
- Wprowadzono już ostrzeżenia mające na celu zminimalizowanie tego ryzyka. Niemniej jednak ostrzeżenia istniejące w drukach informacyjnych zostaną dodatkowo wzmocnione w celu zwiększenia świadomości pacjentów i personelu medycznego oraz ułatwienia wczesnego wykrywania i diagnostyki agranulocytozy wywołanej metamizolem.

Bezpośredni komunikat skierowany do personelu medycznego, zawierający powyższe zalecenia, zostanie w odpowiednim czasie przesłany do personelu medycznego przepisującego, wydającego lub podającego te leki. Bezpośredni komunikat do personelu medycznego (DHPC) jest opublikowany na [specjalnej stronie internetowej](#) EMA.

Więcej informacji o leku

Metamizol (znany również jako dipiron) jest lekiem przeciwbólowym. W UE jest stosowany od lat 20. XX w. i przyjmuje się go doustnie, w czopkach lub we wstrzyknięciach w leczeniu bólu i gorączki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ponowna ocena obejmuje zarówno leki zawierające wyłącznie metamizol, jak i leki zawierające metamizol w połączeniu z innymi substancjami czynnymi.

Leki zawierające metamizol są dopuszczone do obrotu w wielu krajach UE: w Austrii, Belgii, Bułgarii, Chorwacji, Czechach, Niemczech, na Węgrzech, we Włoszech, na Łotwie, Litwie, w Luksemburgu, Holandii, Polsce, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii i Hiszpanii. W Finlandii jedyny dopuszczony do obrotu lek zawierający metamizol został wycofany.

Są one dostępne pod różnymi nazwami, w tym 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, Nofebran, Nolotil, Novalgin, Novalgina, Novalgine, Novaminsulfon, Novocalmin, Panalgorin, Piafen, Piralgin, Pyralgin, Pyralgina, Quarelin, Scopolan Compositum, Spasmalgon i Tempalgin.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny leków zawierających metamizol wszczęto w dniu 13 czerwca 2024 r. na wniosek fińskiej agencji ds. leków, zgodnie z [art. 107i dyrektywy 2001/83/WE](#).

Ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) — Komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków u ludzi, który wydał zbiór zaleceń.

Zalecenia PRAC zostały przesłane do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), która przyjęła w tej sprawie stanowisko. CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jako że stanowisko CMDh przyjęło większością głosów, zostało ono przesłane do Komisji Europejskiej, która wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję, mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.