



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. december 2024
EMA/407900/2024

Ukrepi za zmanjšanje resnih izidov znanih neželenih učinkov protibolečinskega zdravila metamizola

Informacije o zdravilu, ki jih je treba posodobiti, da bi povečali ozaveščenost o znanem tveganju za agranulocitozo ter olajšali njeno zgodnje odkrivanje in diagnosticiranje

Skupina CMDh¹ je 18. septembra 2024 potrdila ukrepe, ki jih je priporočil odbor za varnost pri agenciji EMA, tj. odbor PRAC, za zmanjšanje resnih izidov agranulocitoze, znanega neželenega učinka, ki ga povzroča protibolečinsko zdravilo metamizol. Agranulocitoza vključuje nenadno, močno zmanjšanje granulocitov, vrste belih krvnih celic, ki lahko povzroči resne ali celo življenjsko nevarne okužbe.

Zdravila, ki vsebujejo metamizol, so v številnih državah EU odobrena za zdravljenje zmerne do hude bolečine in zvišane telesne temperature. Odobrene uporabe se med državami razlikujejo in vključujejo vse od zdravljenja bolečine po operativnem posegu ali poškodbah do zdravljenja bolečin, povezanih z rakom, in zvišane telesne temperature.

Agranulocitoza je znan neželeni učinek zdravil, ki vsebujejo metamizol, ki se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja in tudi pri ljudeh, ki so metamizol pred tem že uporabljali brez težav. Ta resni neželeni učinek ni povezan z odmerkom uporabljenega metamizola. Obstoječi ukrepi za zmanjšanje tega tveganja se med državami razlikujejo.

Pregled se je začel na zahtevo finske agencije za zdravila, saj so pri metamizolu še vedno poročali o primerih agranulocitoze, čeprav so na Finskem nedavno okrepili ukrepe za zmanjšanje tveganja.

Po pregledu podatkov o tveganju za agranulocitozo pri metamizolu je odbor PRAC zaključil, da je treba obstoječa opozorila v informacijah o zdravilu posodobiti. Namen sprememb je bolnike in zdravstvene delavce ozaveščati o tem resnem neželenem učinku ter olajšati njegovo zgodnje odkrivanje in diagnosticiranje.

Odbor je priporočil, da morajo zdravstveni delavci bolnike obvestiti, da morajo prenehali jemati ta zdravila in takoj poiskati zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo simptomi agranulocitoze. Ti vključujejo zvišano telesno temperaturo, mrzlico, boleče grlo in boleče razjede na vlažnih, notranjih

¹ Skupina CMDh je regulativni organ za zdravila, ki zastopa države članice Evropske unije (EU), Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Odgovorna je za zagotavljanje enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.



telesnih površinah (sluznici), zlasti v ustih, nosu in žrelu ali na spolovilih ali v predelu zadnjika. Bolniki morajo biti na te simptome pozorni med zdravljenjem in kmalu po prenehanju zdravljenja.

Če se metamizol jemlje zaradi zvišane telesne temperature, lahko nekateri zgodnji simptomi agranulocitoze ostanejo neopaženi. Podobno lahko simptomi ostanejo prikriti tudi, kadar se metamizol uporablja v kombinaciji z antibiotiki.

Če se pri bolnikih pojavijo simptomi agranulocitoze, je treba nemudoma opraviti krvne preiskave za preverjanje števila krvnih celic, vključno s številom različnih vrst belih krvnih celic. Med čakanjem na rezultate je treba zdravljenje prekiniti.

Odbor PRAC je priporočil tudi, da se metamizol ne sme uporabljati pri bolnikih s povečanim tveganjem za agranulocitozo ali tistih, ki so zanj dovzetni. To vključuje bolnike, ki so predhodno že imeli agranulocitozo, ki so jo povzročili metamizol ali podobna zdravila, znana kot pirazoloni ali pirazolidini, ki imajo težave s kostnim mozgom ali imajo bolezen, ki vpliva na nastajanje ali delovanje krvnih celic.

Priporočila temeljijo na pregledu vseh razpoložljivih dokazov, vključno s podatki iz znanstvene literature, podatki o varnosti po dajanju na trg in informacijami, ki so jih predložile zainteresirane strani, kot so bolniki in zdravstveni delavci. Med pregledom se je odbor PRAC posvetoval s strokovno skupino specialistov, ki imajo izkušnje z obvladovanjem bolečine, hematologi, splošnimi zdravniki, farmacevti in predstavniki bolnikov.

Odbor PRAC je zaključil, da koristi zdravil, ki vsebujejo metamizol, še vedno odtehtajo tveganja. Kljub temu bodo informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo metamizol, posodobljene s temi priporočili. Priporočila odbora PRAC so bila poslana skupini CMDh, ki jih je potrdila in svoje stališče sprejela 18. septembra 2024. Evropska komisija je 22. novembra 2024 izdala končni pravno zavezujoč sklep, ki se uporablja po vsej EU.

Informacije za bolnike

- Agranulocitoza, nenadno in močno znižanje ravni granulocitov (vrste belih krvnih celic), ki lahko povzroči resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, je znan neželeni učinek zdravil, ki vsebujejo metamizol.
- Ta neželeni učinek se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja in pri ljudeh, ki so metamizol pred tem že uporabljali brez težav. Ni povezan z uporabljenim odmerkom metamizola.
- Med zdravljenjem in kmalu po prenehanju zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metamizol, morate biti pozorni na pojav simptomov agranulocitoze, vključno s zvišano telesno temperaturo, mrzlico, vnetjem grla in bolečinami razjedami na vlažnih, notranjih telesnih površinah (sluznici), zlasti v ustih, nosu in žrelu ali na spolovilih ali v predelu zadnjika.
- Če se pri vas pojavijo ti simptomi, prenehajte jemati zdravilo in poiščite nujno zdravniško pomoč.
- Če se metamizol jemlje zaradi zvišane telesne temperature, lahko nekateri zgodnji simptomi agranulocitoze ostanejo neopaženi. Podobno se lahko simptomi prikrijejo tudi, če metamizol jemljete v kombinaciji z antibiotikom.
- Če se pri vas pojavijo simptomi agranulocitoze, bo zdravnik nemudoma opravil krvne preiskave, da bo preveril število krvnih celic.

- Teh zdravil ne smete jemati, če ste že imeli agranulocitozo, ki so jo povzročili metamizol ali podobna zdravila, znana kot pirazoloni ali pirazolidini, če imate težave s kostnim mozgom ali če imate bolezen, ki vpliva na nastajanje ali delovanje krvnih celic.
- V informacijah o zdravilu za različna zdravila, ki vsebujejo metamizol, je agranulocitoza navedena kot redek ali zelo redek neželeni učinek, v nekaterih primerih pa kot neželeni učinek, katerega pogostost ni znana. Čeprav so opozorila za zmanjšanje tega tveganja že na voljo, bodo informacije o zdravilu posodobljene s podrobnejšimi informacijami o tem, kako prepoznati simptome agranulocitoze in kdaj se je treba posvetovati z zdravnikom.
- Če imate kakršna koli vprašanja ali pomisleke glede svojih zdravil, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Agranulocitoza, ki jo povzroča metamizol, ni odvisna od odmerka in se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem ali kmalu po prekinitvi zdravljenja, tudi pri bolnikih, ki so ta zdravila pred tem že uporabljali brez zapletov.
- Bolnikom, ki se zdravijo z metamizolom, je treba naročiti, naj prekinejo zdravljenje in takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo simptomi agranulocitoze, in naj ostanejo pozorni na te simptome ves čas zdravljenja in kmalu po njegovi prekinitvi, saj se lahko agranulocitoza pojavi zapoznelo.
- Če se metamizol jemlje zaradi zvišane telesne temperature, lahko nekateri zgodnji simptomi agranulocitoze ostanejo neopaženi. Podobno se lahko simptomi prikrijejo tudi, če se metamizol jemlje sočasno z antibiotikom.
- Če se pri bolnikih pojavijo simptomi agranulocitoze, je treba takoj opraviti krvne preiskave (vključno z diferencialno krvno sliko), zdravljenje pa je treba prekiniti, dokler niso na voljo rezultati preiskav. Če je agranulocitoza potrjena, se zdravljenje ne sme ponovno uvesti.
- Redno spremljanje krvne slike pri bolnikih ni več priporočljivo, saj pri pregledu niso bili ugotovljeni nobeni dokazi, ki bi podprli njeno učinkovitost pri zgodnjem odkrivanju agranulocitoze, ki jo povzroča metamizol.
- Metamizol je kontraindiciran pri bolnikih s predhodno epizodo agranulocitoze, ki jo je povzročil metamizol, ali agranulocitozo, ki so jo povzročili drugi pirazoloni ali pirazolidini, okvarjenim delovanjem kostnega mozga ali boleznimi krvotvornega sistema.
- Opozorila za zmanjšanje tega tveganja so že na voljo. Kljub temu bodo informacije o zdravilu posodobljene, da bi okrepili obstoječa opozorila za ozaveščanje bolnikov in zdravstvenih delavcev ter olajšali zgodnje odkrivanje in diagnosticiranje agranulocitoze, ki jo povzroča metamizol.

Zdravstvenim delavcem, ki predpisujejo, izdajajo ali dajejo ta zdravila, bo pravočasno poslano neposredno obvestilo (DHPC), vključno z zgornjimi priporočili. Obvestilo bo objavljeno na [posebni strani](#) na spletišču agencije EMA.

Več o zdravilu

Metamizol (znan tudi kot dipiron) je analgetik (zdravilo za lajšanje bolečin). V EU se uporablja od 20. let prejšnjega stoletja in se jemlje peroralno, v obliki svečk ali injekcij za zdravljenje zmerne do hude bolečine in zvišane telesne temperature. Pregled vključuje zdravila, ki vsebujejo samo metamizol, in zdravila, ki vsebujejo metamizol v kombinaciji z drugimi učinkovinami.

Zdravila, ki vsebujejo metamizol, so odobrena v številnih državah EU: Avstriji, Belgiji, Bolgariji, na Hrvaškem, Češkem, v Nemčiji, na Madžarskem, v Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, na Nizozemskem, Poljskem, Portugalskem, v Romuniji, na Slovaškem, v Sloveniji in Španiji. Na Finskem je bilo edino odobreno zdravilo, ki vsebuje metamizol, umaknjeno.

Na voljo so pod različnimi imeni, kot so 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 in Tempalgin.

Več o postopku

Pregled zdravil, ki vsebujejo metamizol, se je začel 13. junija 2024 na zahtevo finske agencije za zdravila v skladu s [členom 107i Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj o zdravilih za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil.

Priporočila odbora PRAC so bila poslana Skupini za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (skupini CMDh), ki je sprejela svoje stališče. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU ter Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Ker je bilo stališče skupine CMDh sprejeto z večino glasov, je bilo poslano Evropski komisiji, ki je izdala končni pravno zavezujoč sklep, ki se uporablja v vseh državah članicah EU.