



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 december 2024
EMA/407900/2024

Åtgärder för att minimera allvarliga följder av kända biverkningar av det smärtstillande medlet metamizol

Uppdatering av produktinformationen för att öka medvetenheten om den kända risken för agranulocytos och underlätta tidig upptäckt och diagnos av tillståndet

Den 18 september 2024 godkände CMD(h)¹ de åtgärder som rekommenderades av EMA:s säkerhetskommitté, PRAC, för att minimera de allvarliga följderna av agranulocytos, en känd biverkning av det smärtstillande medlet metamizol. Agranulocytos är ett tillstånd som orsakar en plötslig och kraftig minskning av granulocyter (en typ av vita blodkroppar) som kan leda till allvarliga och livshotande infektioner.

Metamizolinnehållande läkemedel är godkända i ett antal EU-länder för behandling av måttlig till svår smärta och feber. De godkända användningarna varierar mellan länderna, från behandling av smärta efter operation eller vid skador till behandling av cancerrelaterad smärta och feber.

Agranulocytos är en känd biverkning av metamizolinnehållande läkemedel. Den kan uppträda när som helst under behandlingen eller kort tid därefter, och även hos personer som har använt metamizol tidigare utan problem. Denna allvarliga biverkning är oberoende av den dos metamizol som patienten tagit. De befintliga riskminimeringsåtgärderna varierar mellan länderna.

Granskningen inleddes på begäran av den finska läkemedelsmyndigheten, eftersom fall av agranulocytos fortfarande rapporterades med metamizol trots att åtgärderna för riskminimering nyligen har förstärkts i Finland.

Efter att ha granskat uppgifterna om risken för agranulocytos i samband med metamizolbehandling drog PRAC slutsatsen att de befintliga varningarna i produktinformationen behöver uppdateras. Syftet med ändringarna är att öka medvetenheten om denna allvarliga biverkning hos patienter och hälso- och sjukvårdspersonal samt underlätta tidig upptäckt och diagnos av tillståndet.

Kommittén rekommenderade att sjukvårdspersonalen måste informera patienterna om att de vid symtom på agranulocytos ska avbryta behandlingen med dessa läkemedel och omedelbart uppsöka läkare. Dessa symtom omfattar feber, frossa, halsont och smärtsamma sår på slemhinnorna (fuktiga, invärtes kroppsytor), särskilt i munnen, näsan, halsen eller i köns- eller analområdet. Patienterna

¹ CMD(h) är ett kontrollorgan för läkemedel som företräder EU:s medlemsstater, Island, Liechtenstein och Norge. Det ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.



måste vara uppmärksamma på dessa symtom både under behandling och kort tid efter att den avslutats.

Om metamizol tas mot feber kan vissa tidiga symtom på agranulocytos vara svåra att upptäcka. Detsamma gäller när antibiotika används tillsammans med metamizol.

Om patienterna utvecklar symtom på agranulocytos ska ett test omedelbart utföras för att mäta deras nivåer av blodkroppar, inklusive nivåerna av olika typer av vita blodkroppar. Behandlingen måste avbrytas i väntan på resultaten.

PRAC rekommenderade även att metamizol inte ges till patienter som löper ökad risk för agranulocytos. I denna riskgrupp ingår patienter som tidigare haft agranulocytos orsakad av metamizol eller andra läkemedel av typen pyrazoloner eller pyrazolidiner, samt patienter som har problem med benmärgen eller som har en sjukdom som påverkar hur deras blodkroppar bildas eller fungerar.

Rekommendationerna följer på en granskning av alla tillgängliga belägg, inklusive data från den vetenskapliga litteraturen, säkerhetsuppgifter efter godkännandet för försäljning och information som lämnats in av intressenter såsom patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Under granskningen inhämtade PRAC råd från en expertgrupp bestående av specialister med erfarenhet av smärtbehandling, hematologer, allmänläkare, farmaceuter och en patientföreträdare.

PRAC drog slutsatsen att fördelarna med metamizol innehållande läkemedel fortsätter att vara större än riskerna. Produktinformationen för alla läkemedel som innehåller metamizol kommer dock att uppdateras med dessa rekommendationer. PRAC:s rekommendationer skickades till CMD(h), som godkände dem och antog sin ståndpunkt den 18 september 2024. Den 22 november 2024 utfärdade Europeiska kommissionen ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU.

Information till patienter

- Agranulocytos, dvs. en plötslig och kraftig minskning av granulocyter (en typ av vita blodkroppar) som kan leda till allvarliga eller livshotande infektioner, är en känd biverkning av läkemedel som innehåller metamizol.
- Denna biverkning kan uppträda när som helst under behandlingen eller en kort tid efter det att behandlingen avslutats, men den förekommer även hos personer som tidigare har använt metamizol utan problem. Biverkningen är oberoende av hur stora doser metamizol som tagits.
- Symtomen på agranulocytos är feber, frossa, halsont och smärtsamma sår i slemhinnorna, särskilt i mun, näsa, hals eller i köns- och analområdet. Medan du tar läkemedel som innehåller metamizol och kort tid därefter bör du därför vara uppmärksam på om du har några av dessa symtom.
- Sluta ta läkemedlet och sök omedelbart akutsjukvård om dessa symtom uppträder.
- Om metamizol tas mot feber kan vissa tidiga symtom på agranulocytos vara svåra att upptäcka. Detsamma gäller när antibiotika används samtidigt med metamizol.
- Om du får symtom på agranulocytos ska din vårdgivare omedelbart ta ett blodprov för att kontrollera dina blodkroppsnivåer.
- Undvik att ta dessa läkemedel om du tidigare har haft agranulocytos orsakad av metamizol eller av andra läkemedel av typen pyrazoloner eller pyrazolidiner. Du ska inte heller ta dessa läkemedel om du har problem med benmärgen eller om du har ett tillstånd som påverkar hur dina blodkroppar bildas eller fungerar.

- I produktinformationen för de olika metamizolinnehållande läkemedlen anges agranulocytos som en sällsynt eller mycket sällsynt biverkning, och i vissa fall som en biverkning vars frekvens inte är känd. Även om varningar redan finns på plats för att minimera denna risk kommer produktinformationen att uppdateras med mer utförlig information om hur symtomen på agranulocytos känns igen och när du bör kontakta läkare.
- Om du har frågor eller funderingar kring dina läkemedel bör du tala med läkare eller apotekspersonal.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- Metamizolininducerad agranulocytos är inte dosberoende och kan inträffa när som helst under behandlingen eller kort tid därefter, men även hos patienter som tidigare har använt dessa läkemedel utan komplikationer.
- Patienter som behandlas med metamizol måste anvisas att avbryta behandlingen och omedelbart uppsöka läkare om de utvecklar symtom på agranulocytos och att fortsätta vara uppmärksamma på dessa symtom under hela behandlingen och den närmaste tiden efter avslutad behandling, eftersom agranulocytos kan ha en fördröjd debut.
- Om metamizol tas mot feber kan vissa tidiga symtom på agranulocytos vara svåra att upptäcka. Detsamma gäller när antibiotika används samtidigt med metamizol.
- Om patienten utvecklar symtom på agranulocytos ska en kontroll av blodvärden (inklusive differentialräkning) utföras omedelbart, och behandlingen ska avbrytas i väntan på testresultaten. Om agranulocytos bekräftas får behandlingen inte återupptas vid ett senare tillfälle.
- Rekommendationen om rutinövervakning av blodvärden har dragits tillbaka eftersom det vid granskningen inte identifierats några belägg till stöd för att sådan rutinövervakning skulle bidra till tidig upptäckt av metamizolinducerad agranulocytos.
- Metamizol är kontraindicerat hos patienter som redan har haft agranulocytos orsakad av metamizol eller av andra pyrazoloner eller pyrazolidiner, samt hos patienter med försämrad benmärgsfunktion eller sjukdomar i det hematopoetiska systemet.
- Varningar för att minimera denna risk finns redan på plats. Produktinformationen kommer dock att uppdateras för att förstärka de befintliga varningarna, öka medvetenheten bland patienter och hälso- och sjukvårdspersonal samt underlätta tidig upptäckt och diagnos av metamizolinducerad agranulocytos.

Ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) med ovanstående rekommendationer kommer i sinom tid att skickas till hälso- och sjukvårdspersonal som förskriver, lämnar ut eller administrerar dessa läkemedel. Brevet kommer också att publiceras på en [särskild sida](#) på EMA:s webbplats.

Mer om läkemedlet

Metamizol (även kallat dipyrone) är ett smärtstillande medel. Det har använts i EU sedan 1920-talet och tas genom munnen, som suppositorier eller genom injektion för att behandla måttlig till svår smärta och feber. Granskningen omfattar både läkemedel som enbart innehåller metamizol och läkemedel som innehåller metamizol i kombination med andra aktiva substanser.

Läkemedel som innehåller metamizol är godkända i ett flertal EU-länder: Belgien, Bulgarien, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike. I Finland har det enda godkända metamizolinnehållande läkemedlet dragits tillbaka.

De saluförs under en rad olika namn, bland annat 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 och Tempalgin.

Mer om förfarandet

Granskningen av läkemedel som innehåller metamizol inleddes den 13 juni 2024 på begäran av den finska läkemedelsmyndigheten i enlighet med [artikel 107i i direktiv 2001/83/EG](#).

Granskningen genomfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, som lämnade en rad rekommendationer.

PRAC:s rekommendationer lämnades till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), som antog sin ståndpunkt. CMD(h) är ett organ som företräder EU:s medlemsstater samt Island, Liechtenstein och Norge. CMD(h):s ståndpunkt antogs med majoritet och översändes till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i alla EU:s medlemsstater.