

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTI DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Decembrie 2020

Metamizol: Risc de leziuni hepatice induse medicamentos

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) pentru medicamentele care conțin metamizol, de comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANM DMR), doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

- **Au fost raportate cazuri de leziuni hepatice induse medicamentos (drug-induced liver injury – DILI), asociate cu administrarea de metamizol.**
- **Vă rugăm să instruiți pacienții cu privire la următoarele aspecte:**
 - **cum să recunoască simptomele precoce sugestive pentru leziuni hepatice induse medicamentos,**
 - **să oprească utilizarea de metamizol în cazul apariției acestor simptome și să solicite asistență medicală pentru evaluarea și monitorizarea funcției hepatice.**
- **Administrarea de metamizol nu trebuie reluată la pacienții care au prezentat un episod de leziune hepatică în timpul tratamentului cu metamizol, în situația în care la acești pacienți nu s-a identificat nicio altă cauză pentru apariția leziunii hepatice.**

Informațiile de siguranță conținute la punctele 4.4. ("Atenționări și precauții speciale pentru utilizare") și 4.8. ("Reacții adverse") din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP), precum și cele din Prospect vor fi actualizate în consecință.

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță

Metamizol este un derivat de pirazonă non-opioid cu proprietăți analgezice și antipiretice puternice și proprietăți antiinflamatorii slabe, "care este indicat de la vârsta de 3 luni la pacienții cu greutatea de cel puțin 5 kg pentru tratamentul durerii și febrei severe sau rezistente". [A se vedea Anexa 1 pentru indicațiile terapeutice aprobate la nivel național pentru fiecare DAPP care comercializează metamizol în România].

Metamizol este disponibil, de asemenea, și sub formă de combinații în doză fixă [A se vedea Anexa 1 pentru combinațiile în doză fixă cu metamizol, precum și pentru indicațiile terapeutice aprobate la nivel național ale acestora].

Informațiile noi identificate recent privind leziunile hepatice au determinat o revizuire completă a datelor asociate cu potențialul metamizolului de a determina DILI. În timpul revizuirii, Comitetul EMA pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) a luat în considerare informațiile din toate sursele disponibile, inclusiv rapoartele de reacții adverse la medicamente și studiile publicate în literatura științifică.

S-a observat că leziunile hepatice sunt predominant de tip hepatocelular, cu debut de la câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului. Semnele și simptomele au inclus niveluri crescute ale enzimelor hepatice, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu, erupții cutanate tranzitorii, discrazii sangvine, febră și eozinofilie) sau însoțite de caracteristici ale hepatitei autoimune. La unii pacienți, leziunile hepatice au reapărut la reluarea administrării.

Mecanismul leziunilor hepatice induse de metamizol nu este pe deplin cunoscut, dar datele disponibile indică un mecanism imunoalergic.

În general, leziunile hepatice induse medicamentos pot evolua către forme potențial grave, cum este insuficiența hepatică acută care necesită transplant hepatic.

Pe baza experienței cumulative cu metamizol, de după punerea pe piață a acestuia, experiență de aproape 100 ani, precum și pe baza gradului de expunere a pacienților la acest medicament, apariția leziunilor hepatice cauzate de metamizol este considerată a fi foarte rară, dar frecvența exactă nu poate fi calculată.

Este esențială recunoașterea precoce a leziunilor hepatice potențiale determinate de utilizarea metamizolului. Pacienților trebuie să li se recomande să fie vigilenți în ceea ce privește apariția simptomelor de leziuni hepatice potențiale și să fie încurajați să oprească utilizarea metamizolului și să se adreseze unui medic în cazul în care apar astfel de simptome. Profesioniștii din domeniul

sănătății sunt sfătuiți să evalueze și să monitorizeze funcția hepatică la pacienții care se prezintă cu semne și simptome care sugerează orice leziune hepatică.

Reexpunerea la metamizol nu este recomandată în cazul unui episod anterior de leziune hepatică apărut în timpul tratamentului cu metamizol, leziune hepatică pentru care nu a fost determinată nicio altă cauză.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea de metamizol, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO, România

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Raportare online la link-ul următor: <https://adr.anm.ro/>

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP), utilizând datele de contact prezentate în Anexa 1.

Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață

Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați companiile farmaceutice, utilizând datele de contact prezentate în Anexa 1.

Anexe

Anexa 1 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață care comercializează metamizol în România

| Anexa 1 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață care comercializează metamizol în România | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|---|---|---|----------------|---|--|
| Deținătorul autorizației de punere pe piață | Denumire produs, concentrație și formă farmaceutică | DCI | Cale de administrare | Indicații aprobate | E-mail | Telefon | Fax | Reprezentanța Locală | Nume reprezentant Deținător autorizația de punere pe piață |
| SOPHARMA AD, Bulgaria | Metamizol sodic PML 500 mg/ml soluție injectabilă | METAMIZOLUM NATRUM | Injectie intramusculară sau intravenoasă lentă | Acest medicament este indicat la adulți și adolescenți cu vârstă de peste 15 ani pentru ameliorarea pe termen scurtă a durerilor acute severe de diverse etiologii, cum ar fi: - dureri severe acute post-traumatice sau post-operatorie; - colici; - dureri de origine tumorală; - altele dureri severe acute sau cronice, atunci când altele mijloace terapeutice sunt contraindicate; Ca agent antipiretic în tratamentul complex al diferitelor afecțiuni, însoțit de febră, care nu răspunde la alte terapii. Administrarea parenterală este indicată numai atunci când administrarea orală nu este o alternativă. | farmacovigilanta@pharmasoft.com pharmasoft@pharmasoft.com pharmasoft@pharmasoft.com | +40748195240 | NA | Pharma Euroconsult SRL, Str. Ceahlaș Nr.8A, Bl. A32, Sc.A, Ap.4, Et.1, Sector 3, București, Cod poștal 032731, Telefon: 0748195240, Email: g.georgescu@pharmasoftconsult.com | Gabriel Georgescu |
| ANTIBIOTICE SA | INDOCALMIN 500 mg, comprimat | METAMIZOLUM NATRUM | Orală | Dureri acute severe postoperatorii sau postoperatorii; colici; dureri de cauză tumorală; altele dureri severe acute sau cronice, atunci când altele mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament | mihaiela.moronescu@antibiotice.ro s.c.anta scribina.ari@antibiotice.ro alexandru.anta@antibiotice.ro | +40 720 633 164 +40 232 209 000 +40 372 065 633 | +40372 065 633 | Antibiotice SA, România Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași Tel.: +40 232 209 000; +40 372 065 000 Fax.: +40 232 209 633 | Dr. Mihaela Moronescu |
| ANTIBIOTICE SA | INDOCALMIN 300 mg, supozitoare | METAMIZOLUM NATRUM | Rectală | Dureri acute severe postoperatorii sau postoperatorii; colici; dureri de cauză tumorală; altele dureri severe acute sau cronice, atunci când altele mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament. | mihaiela.moronescu@antibiotice.ro s.c.anta scribina.ari@antibiotice.ro alexandru.anta@antibiotice.ro | +40 720 633 164 +40 232 209 000 +40 372 065 000 | +40372 065 633 | Antibiotice SA, România Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași Tel.: +40 232 209 000; +40 372 065 000 Fax.: +40 232 209 633 | Dr. Mihaela Moronescu |
| SANTA S.A. | PIAFEN 500 mg, 5 mg, 0,1 mg, comprimat | COMBINATII: meclofenolol sodic, clorhidrat de pitolononă, bromometilat de fenpropiramidă | Orală | Tratamentul durerilor moderate (cefalee, dureri dentare, colici bilare și renale, distonii, durerile, dureri postoperatorii și posttraumatice) | mihaiela.moronescu@antibiotice.ro s.c.anta scribina.ari@antibiotice.ro alexandru.anta@antibiotice.ro | +40 720 633 164 +40 232 209 000 +40 372 065 000 | +40372 065 633 | Antibiotice SA, România Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași Tel.: +40 232 209 000; +40 372 065 000 Fax.: +40 232 209 633 | Dr. Mihaela Moronescu |
| SANTA S.A. | ALGOTOP 500 mg, comprimat | METAMIZOLUM NATRUM | Orală | Dureri acute severe postoperatorii sau postoperatorii; colici; dureri de cauză tumorală; altele dureri severe acute sau cronice, atunci când altele mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament | sonata.marinides@antibiotice.ro s.c.anta farmacovigilanta@antibiotice.ro marior.santa@antibiotice.ro | +40368401092 +40748195240 | +40368401093 | S.C. SANTA S.A. Str. Carpaților, nr. 82, B5, spațiu comercial V - parter comercial, Biroul nr. 1, Brașov, Județul Brașov, cod 500269, România: Tel.: +40 368 401 092 Fax: +40 368 401 093 email: farmacovigilanta@antibiotice.ro | Dr. Nandor Santa |

| Anexa 1 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață care comercializează metamilol în România | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|-----------------------|-------------------|-------------------|---|---|--|
| Deținătorul autorizației de punere pe piață | Denumire produs, concentrație și formă farmaceutică | DCI | Cale de administrare | Indicații aprobate | E-mail | Telefon | Fax | Reprezentanța Locală | Nume reprezentant Deținător autorizației de punere pe piață | |
| FARMACOM SA | METAMIZOL FARMACOM 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM NATRIUM | Orală | Dureri acute severe postoperatorii și colici; dureri de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament. | office@farmacom.ro | +40 268 331 114 | +40 268 330 864 | Farmacom S.A. Strada Zilinski nr.112, 500407, Brașov, România Tel: 0268.331.114, fax 0268.330.864 e-mail: office@farmacom.ro | Reka Babas | |
| LAROPHARM S.R.L. | ALINDOR 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM NATRIUM | Orală | - Dureri acute severe, postoperatorii sau postoperatorii, colici, dureri de cauză tumorală, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate; - Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament. | farmacom@laropharm.ro | +40 021 369 37 02 | +40 021 369 37 06 | S.C. Laropharm S.R.L. Adresă: Șoseaua Alexandriei, nr. 145A, Brașov, 077023, Ilfov, România Tel: +40 749 409 039; +40 734 222 952 E-mail: farmacom@laropharm.ro Reprezentant: Staff Raluca Pharmacist Responsible: Medical & Pharmacovigilance Tel: +40 734222982 Email: raluca.staff@laropharm.ro | Farm. Raluca Stati | |
| | ALGOCALMIN 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM NATRIUM | Orală | Dureri acute severe postoperatorii sau postoperatorii, colici, dureri de cauză tumorală, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament. | zentivaRO@zentiva.com | +40 021 304 7597 | +40) 021 345 4004 | Zentiva SA Romania Str. Theodor Pallady, nr.50 Bucuresti, Sector 3 Tel: +40 021 304 7597 Fax: +40 021 345 4004 e-mail: zentivaRO@zentiva.com iliana.nicola@zentiva.com | iliana Nicola Liliana Gherghie | |
| ZENTIVA S.A. | ALGFEN 500 mg/2 ml, soluție injectabilă | COMBINATII: metamizol sodic, clorhidrat de pirofenonă, bromometilat de fenopiramidă | Injectie intramuscular sau intravenoasă lentă | Durere acută și severă după operații și traumatisme, durerea din colici, durere asociată cu tumori și alte dureri severe, acute sau cronice, când nu sunt indicate alte tratamente. De asemenea, metamizolul este indicat împotriva febrei, când aceasta este refractară la alte tratamente. | zentivaRO@zentiva.com | +40 021 304 7597 | +40) 021 345 4004 | Zentiva SA Romania Str. Theodor Pallady, nr.50 Bucuresti, Sector 3 Tel: +40 021 304 7597 Fax: +40 021 345 4004 e-mail: zentivaRO@zentiva.com iliana.nicola@zentiva.com | iliana Nicola Liliana Gherghie | |
| | ALGFEN 500 mg/2 ml, soluție injectabilă | COMBINATII: metamizol sodic, clorhidrat de pirofenonă, bromometilat de fenopiramidă | Injectabil intramuscular profund sau intravenos | Tratamentul simptomatic al sindromelor: algiice intense localizate de spasmice ale musculaturii netede: colici renale, colici biliară, pancreatică cronică, cistigii, colici, dismenoree. De asemenea, este recomandat în tratamentul durerilor postoperatorii și posttraumatice intense, în migrene. | zentivaRO@zentiva.com | +40 021 304 7597 | +40) 021 345 4004 | Zentiva SA Romania Str. Theodor Pallady, nr.50 Bucuresti, Sector 3 Tel: +40 021 304 7597 Fax: +40 021 345 4004 e-mail: zentivaRO@zentiva.com iliana.nicola@zentiva.com | iliana Nicola Liliana Gherghie | |

| Anexa 3 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Pondere pe Piață care comercializează metamilol în România | | | | | | | | | |
|--|--|---|------------------------------|--|--|--|---|--|--|
| Deținătorul autorizației de punere pe piață | Denumirea produsului, concentrația și forma farmaceutică | DCI | Cale de administrare | Indicații aprobate | E-mail | Telefon | Fax | Reprezentanța Locală | Nume reprezentant deținător autorizație de punere pe piață |
| | ALGIFEN 500 mg/5 ml/0,1 mg, comprimate | COMBINATII: metamilol sodic, clorhidrat de pifenonol, bromură de fenipiridină | Orală | Tratamentul simptomatic al sindromelor zăgăzite de spasm ale musculaturii netede: colici renali, dischineii hepatobiliare, pancreatită cronică, colici, colice, dismenoree. De asemenea, este recomandată în tratamentul durerilor postoperatorii și posttraumatice, în cefalee, migrene, odontalgie. | zentiva@zentiva.com | +40 021 304 7397 | (+40) 021 345 4004 | Zentiva SA Romania Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021 304 7397 Fax: +40 021 345 4004 e-mail: zentiva@zentiva.com | Iliana Eberghle |
| LABORMED PHARMA S.A. | ALGOZONE 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM NATRIUM | Orală | Dureri acute severe postoperatorii sau postoperatorii; colici dureri de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeuțice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament. | info.romania@zentiva.com | +40 021 318 0377 | (+40) 021 318 0376 | Str. Theodor Pallady, nr. 448 București, Sector 3 Tel: +40 021 318 0377 Fax: +40 021 318 0376 e-mail: info.romania@zentiva.com | Iliana Nicoleta Răducanu |
| STADA ARGHEMIITEL AG | EDCAMIN 500 mg/ml, picături orale, soluție | METAMIZOLUM NATRIUM | Orală | Durere severă acută, post-traumatică sau post-operatorie; colici dureroase; dureri de origine tumorală; alte dureri severe, acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeuțice sunt contraindicate; febră mare, care nu răspunde la alte mijloace terapeuțice | antoniela.mazali@bunelarm.com 502m E-mail: antoniela.mazali@bunelarm.com | +40 21 316 06 40 +40 744 560 318 +40 751 219 155 | Adresa: Str. Sf. Elisabeta, nr. 18, Partea A, ECL, Sector 5, București, România Tel: +40 744 560 328; +40 751 219 156 E-mail: antoniela.mazali@bunelarm.com | Dr. Antonela Mazali | |
| SANOFI ROMANIA S.R.L. | QUARELIN 400mg/60mg/40 mg, comprimate | COMBINATII: metamilol sodic, cafeină și clorhidrat de drotaverină | Orală | Cefaleea severă sau rezistentă, fără inițială a atacurilor migrenoase ușoare și moderate | pv.ro@sano.ro | +40 21 317 31 35 | +40 21 317 31 34 | Sanoft Romania SRL Str. Gara Hărăstru, nr. 4, Clădirea B, etajele B-9, Sector 2, București, România Tel: +40 (0) 21 317 31 36 Fax: +40 (0) 21 317 31 36 e-mail: pv.ro@sano.ro mona.cioba@sanofi.com | Dr. Lorena Petru |
| TIS FARMACEUTIC S.A. | TISALGIN 300 mg, supozitoare | METAMIZOLUM NATRIUM | Rectală | Dureri acute severe postoperatorii sau postoperatorii; colici dureri de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeuțice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament. | farmaceutice@tisfarmaceutic.ro | +40 72 220 990 | +40 21 22 35 30 88 | TIS FARMACEUTIC S.A. Str. Industrial nr. 16, sector 9, București, România E-mail: office@tisfarmaceutic.ro Tel/fax: +4021 256 30 88 | Farm. Ana Orlin |
| AS KALCEKS | Metamilol Kaiceks 500 mg/ml soluție injectabilă | METAMIZOLUM NATRIUM | Intravenoasă, intramusculară | Durere acută severă sau durere cronică. Febra care nu răspunde la alt tratament. | kalceks@kalceks.lv | +371 67093320 | NA | AS KALCEKS Krupisils eila 53, Rīga, LV-1057, Letonia Tel: +371 67093320 E-mail: kalceks@kalceks.lv | Mira Soucek |