

Nr. 917/15.01.2021

În atenția

FURNIZORILOR DE SERVICII MEDICALE

Având în vedere adresa CNAS nr. P 10790/06.12.2020 înregistrată la CAS Botoșani la nr. 917/12.01.2021, în conformitate cu adresa ANMDMR nr.12410E/04.11.2020 înregistrată la CNAS cu nr. P10790/07.12.2020 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de ANMDMR și companiile deținătoare de APP pentru medicamentele care conțin metamizol (substanță activă unică sau în combinație cu alte substanțe active), pentru informarea profesioniștilor din domeniul sănătății referitor la „*riscul de leziuni hepatice induse medicamentos, asociate cu administrarea de metamizol*”

În acest sens anexăm la prezenta o fotocopie a documentului „*Metamizol: Risc de leziuni hepatice induse medicamentos.*”

Cu stimă,

DIRECTOR GENERAL
CARMEN NICOLAU



Serviciul medical,
Comisii terapeutice/Clawback,
Moroșanu Dragoș

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII 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 (ANMDMR), 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 opreasă 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 pirazolonă 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 farmacovigilanță (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 sanguine, febră și eozinofilie) sau însotite de caracteristici ale hepatitei autoimune. La unii pacienți, leziunile hepatice au reapărut la reluarea administrației.

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 evoluă 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 vigilanți 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 sfătuți 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 reprezentanților locale ale neînătorilor de Autoritate de Punte pe Plajă care comercializează metamizol în România

| Definitorul autorizației de punere pe piață farmaceutică | Denumirea produs, excențială și formă farmaceutică | DCI | Cale de administrare | Indicații aprobate | E-mail | Telefon | Fax | Reprezentanța locală | Nume reprezentant Dilector autorizat de punere pe piață |
|--|---|---|---|--|---|---|-----------------|--|---|
| SOPHARMA AD, Bulgaria | Metamizol soluție PMI, 500 mg/ml soluție Injectabilă | METAMIZOLUM NATRUM | Injecție intramusculară sau intravenosă lentă | Acest medicament este indicat la adulții și adolescenți cu vârstă de peste 15 ani pentru ameliorarea de temanu scurt a durerilor acute severe de diverse etiologii, cum ar fi: - dureri severe acute post-traumatică sau post-operatoare; - dureri de origine tumorali; - dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice sunt contraindicate; Ca agent antihiperelic în tratamentul complex al durerilor aferențiale, îngrijor de febră, care nu răspunde la alte terapii. Administrația parenterală este indicată numai atunci când administrația orală nu este o alternativă. | farmacistclient@pharmaeuroconsult.com pharmacoconsult@pharmaeuroconsult.com teleconsult@pharmaeuroconsult.com | +40748195240 | N/A | Pharma Euroconsult SRL, Str. Costa nr.8A, Bl. A32, Sc.A, Ap.4, Et.1, Sector 3, București, Cod postal 032731, Tel.: 0748195240, Email: eGeorgeGru@pharmaeuroconsult.com | Gabriel Georgescu |
| ANTIBIOTICE SA | NOVOCALMIN 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM NATRUM | Oraș | Dureri acute severe postoperatorii sau postoperatori; colici; dureri de căuza tumorali; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combinarea febrilă, atunci când aceasta este refractară la alt tratament. | mihaiela.mormeniu@antibiotice.ro crisina.sarisor@antibiotice.ro dumitru.mane@antibiotice.ro | +40 720 633 164 +40 232 209 000 +40 372 065 000 | +40 372 065 633 | 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. Mihaiela Mojnigaru |
| | PIAFEN 500 mg, 5 mg, 0,1 mg, comprimate | COMBINATII: metamizol sodic, clofihidrat de pirofenon, bromoniamidă feipipramidă | Recală Orală | Tratamentul durerilor moderate (călăre, dureri dentare, colici bilare și renale, cistigii, dismenoree, dureri postoperatorii și posttraumatische) | mihaiela.mormeniu@antibiotice.ro Elena.sarisor@antibiotice.ro lumendumane@antibiotice.ro | +40 720 633 164 +40 232 209 000 +40 372 065 000 | +40 372 065 633 | 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. Mihaiela Mojnigaru |
| SANTA S.A. | ALGIOTOP 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM NATRUM | Oraș | Dureri severe postoperatorii sau postoperatori; colici; dureri de căuza tumorali; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combinarea febrilă, atunci când aceasta este refractară la alt tratament | loriana.melinde@santapharma.eu farmacovigilanta@santapharma.eu lumendumane@santapharma.eu | +40 368 491092; +40 726 29998 | +40 368 491092 | S.C. SANTA S.A. Str. Carpăților, nr. 83, 85, spațiu comercial V-parchet comercial, Bloco nr. 1, Brașov, județul Brașov, cod 500259, România Tel.: +40 368 491092 Fax: +40 368 491093 email: farmacovigilanta@santapharma.eu | Dr. Mihaiela Mojnigaru |

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 farmaceutică | Denumirea produs, concentrație și formă farmaceutică | SCI | Cale de administrare | Indicațiiprobate | E-mail | Telefon | Fax | Reprezentanța locală | Nume reprezentant Deținător autorizației de punere pe piață |
|--|--|--|--|---|-------------------------------|-------------------|--------------------|--|---|
| FARMACOM SA | METAMIZOL FARMACOM 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM Natrium | Oraș | Dureri acute și severe postoperatorii; colici; dureri de cauză tumorali; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combinarea febrilă, atunci când aceasta este refracță la alt tratament. | office@farmacom.ro | +40 268 331 114 | +40 268 330 864 | Farmacom S.A. Strada Zlinului nr 112, 500407, Brașov, România Tel: 0268.331.114, fax 0268.330.854 e-mail: office@farmacom.ro | Rela Balas |
| IAROPHARM S.R.L. | AUDOR 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM Natrium | Oraș | -Dureri acute severe, postoperatoriale sau postoperatorii, colici, dureri de cauză tumorali, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combinarea febrilă, atunci când aceasta este refracță la alt tratament. | farmacovigilenta@iaropharm.ro | +40 021 359 32 02 | +40 021 359 32 06 | S.C Iaropharm S.R.L. Adresă: Poiana Alexandriei, nr. 1/5A, Bragadiru, 077025, Ilfov, România Tel: +40 749 405 038; +40 734 242 982 E-mail: farmacovigilenta@iaropharm.ro Reprezentant: Stasi Baluica Pharmacist Responsible Medical & Pharmacovigilance Tel: +40 734 222 2982 Email: stasi.baluica@iaropharm.ro | Farm. Raluca Stasi |
| ZENTIVA S.A. | ALGOCALMIN 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM Natrium | Oraș | Dureri acute severe postoperatorii sau postoperatori, colici, dureri de cauză tumorali, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combinarea febrilă, atunci când aceasta este refracță la alt tratament. | zentivaRO@zentiva.com | +40 021 304 7597 | [+40] 021 345 4004 | Zentiva SA Romania Str. Teodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021 304 7597 Fax: +40 021 305 4004 e-mail: zentivaRO@zentiva.com Ileana.nicolae@zentiva.com | Ileana Nicla Liliana Gherghine |
| ZENTIVA S.A. | ALGOCALMIN 1 g/2 ml, soluție injectabilă | METAMIZOLUM Natrium | Injecție intramusculară sau intravenosă lento | Injecție intramusculară sau intravenosă lento Dureri acute și severe după operații și traumatisme, durerea din colică, dureri 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 refracță la alte tratamente. | zentivaRO@zentiva.com | +40 021 304 7597 | [+40] 021 345 4004 | Zentiva SA Romania Str. Teodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021 304 7597 Fax: +40 021 305 4004 e-mail: zentivaRO@zentiva.com Ileana.nicolae@zentiva.com | Ileana Nicla Liliana Gherghine |
| ZENTIVA S.A. | ALGIFEN 500 mg/2 ml, soluție injectabilă | COMBINATII: metamisol sodic, clorhidrat de pirofenon, bromonatriat de fencipramida | Injecție intramusculară profund sau intraventral | Tratamentul simptomatic al sindromelor algice intense insotite de spasmuri ale mușchilor urinari netedec: colică renală, colică biliară, pancreatită cronică, colite, dismenore. De asemenea, este recomandat în tratamentul durerilor postoperatorii și posttraumatici intense, în migrene. | zentivaRO@zentiva.com | +40 021 304 7597 | [+40] 021 345 4004 | Zentiva SA Romania Str. Teodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021 304 7597 Fax: +40 021 305 4004 e-mail: zentivaRO@zentiva.com Ileana.nicolae@zentiva.com | Ileana Nicla Liliana Gherghine |

**Anexa 1 - Coordonatele de contact ale reprezentanților locașilor de Deltătorii de Autostrăzi de Punte pe Plată
care comercializează metamizol în România**

| Deținătorul autorizației de punere pe piață | Denumirea produsului, conținutul și forma farmaceutică | DO | Cale de administrare | Indicații aprobată | E-mail | Telefon | Fax | Reprezentanța locală | Nume reprezentant/ administrator autorizat de punere pe piață |
|---|--|---|------------------------------|---|---|---|-----------------------|---|---|
| | ALGIFEN 500 mg/5 ml, comprimate | COMBINATII: metamizol sodic, clofihidrat de clofenam, bromuri de fenilevină | Oraș | Tratamentul simptomatic al sindromelor nigice lăsatice de spasm ale mușchilor urinari; sindromul hepatobilare, pancreasă netedă; colică renală, distenție hepato-bilare, dismenore. | ZentivaRomania@zentiva.com | +40 021.304.7597 | 021.345.2004 [+40] | Zentiva SA Romania Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4604 e-mail: zentivarO@zentiva.com Ileana.Nicola@zentiva.com | Ileana Nicola Ileana Gherghé |
| LABORMED PHARMA S.A. | ALGOZONE 500 mg, comprimate | METAMIZOLUM Natrium | Oraș | Durere acută severă poziționată sau postoperativă; colici; durere de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrii, atunci când aceasta este refacătură la alt tratament. | InformacionaZentiva.com | +40 021.318.0377 | 021.318.0376 [+40] | Str. Theodor Pallady, nr.48B București, Sector 3 Tel: +40 021.318.0377 Fax: +40 021.318.0376 e-mail: informaciona@zentiva.com Ileana.Nicola@zentiva.com | Ileana Nicola Mirela Raducanu |
| STADA ARZNEIMITTEL AG | EDICAMIN 500 mg/ml, plășuri orale, soluție | METAMIZOLUM Natrium | Oraș | Durere severă acută, post-traumatică sau postoperatorie; colic durerosă; durere de origine tumorala; alte dureri severe, acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice sunt contrainicite; febră mare, care nu răspunde la alte mijloace terapeutice | antientzia.mazalu@hemofarm.com SCORI | +40 21.315.06.40 +40 744.560.3718 +40 751.219.155 | +40 21.326.06.38 | Stada Romania S.R.L. Adresă: Str. St. Elefterie, nr. 18, Panea A, E.L., Sector 5, București, România Tel: +40 744.560.3718; +40 751.219.156 Dr. Antonela Matatu E-mail: antioana.mazalu@hemofarm.com Erigeote.boneșcu@stada.ro | Dr. Antonela Matatu |
| SANOFI ROMANIA S.R.L. | QUAREJIN 400mg/60mg/40 mg, comprimate | COMBINATII: metamizol sodic, cafeină și clorhidrat de drozaverină | Oraș | Cefaleea severă sau rezistentă, fară inflamație a stăncișorului imigenoase uscate și moderate | eu.ro@sanofti.com | +40 21.312.31.35 | +40 21.312.31.34 | Sanofi Romania SRL Str. Gara Meșterul, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9, Sector 2, București, România Tel: +40 (0) 21 317.31.36 Fax: +40 (0) 21 317.31.34 e-mail: pivo.ro@sanofti.com mona.clarita@sanofti.com | |
| TIS FARMACEUTIC S.A. | TISALGIN 300 mg, suppelare | METAMIZOLUM Natrium | Rectală | Dureri acută severă poziționată sau postoperatorie; colică; durere de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrii, atunci când aceasta este refacătură la alt tratament. | tisfarmco@tisfarmcic.ro | +40 212.56.20.88 | | TIS FARMACEUTIC S.A. Str. Iadului nr. 16, sector 3, București, România E-mail: office@tisfarmaceutic.ro Tel/fax: +4021.256.20.88 | Farm. Ana Crim |
| AS KALCERS | Metamizol Kalcerks 500 mg/ml soluție injectabilă | METAMIZOLUM Natrium | Intravenoasă, Intramusculară | | kalcerks@kalcerks.ro | +371.67093320 | NA | AS KALCERS Kuşpitik İlaçları S.A. Riga, LV-1057, Letonia Tel.: +371.67093320 E-mail: kalcerks@kalcerks.lv | Mirela Sourcek |