

## 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 vîrstă 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 hepatiche 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 hepatic 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 hepatic, 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 însotite de caracteristici ale hepatitei autoimune. La unii pacienți, leziunile hepatic au reapărut la reluarea administrării.

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

În general, leziunile hepatic 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 hepatic cauzate de metamizol este considerată a fi foarte rară, dar frecvența exactă nu poate fi calculată.

Este esențială recunoașterea precoce a leziunilor hepatic potențiale determinate de utilizarea metamizolului. Pacienților trebuie să li se recomande să fie vigilanți în ceea ce privește apariția simptomelor de leziuni hepatic 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](http://www.anm.ro)), la secția 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](mailto:adr@anm.ro)

[www.anm.ro](http://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 I - 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 Dilectorilor de Autoritate de Putere pe Plată care comercializează metamisol în România

Dilectorul de autoritate de putere pe plată	Denumire produs, concentrație și formă farmaceutică	DCI	Cale de administrare	Indicații aprobată	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanță locală	Nume reprezentant Dilectorul autoritate de putere pe plată	
SOPHARMA AD, Bulgaria	Metamisol sodic PMI 500 mg/ml soluție injectabilă	METAMIZOLUM NATRUM	Injecție intramusculară sau întravenosă lentă	Acet medicament este indicat la adulți și adolescenți cu vârstă de peste 15 ani pentru ameliorarea de termen scurt a durerilor acute severe de diverse etiologii cum ar fi: - dureri severe acute post-traumatică sau post-operatorie; - dureri de origine tumorala; - alte dureri severe acute sau cronică, atunci când sunt milioane de terapeutice sunt contraindicate; Ca agent antiinflamator complex al difecțiilor alegători, insotit de febră, căre ou răspunde la alte terapii. Administrația parenterală este indicată numai atunci când administrarea orală nu este o alternativă.	farmacoconsult@pharmaeuroconsult.com.pharmaeu.com.pharmaeuroconsult.com	+40748195540	NA		Pharma Euroconsult SRL, Str. Costa Nr.8A, Bl. A32, Sc.A, Ap.4, Et.1, Sector 3, București, Cod postal 032231, Telefon: 0748195240, Email: E:georgescu@pharmaeuroconsult.com	Gabriel Georgescu
NOVOCALMIN 500 mg comprimate	METAMIZOLUM NATRUM		Orală	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatische; dureri de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când altă mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	mihaiela.mocanaru@antibiotice.ro christina.parler@antibiotice.ro simona.dumitrescu@antibiotice.ro	+40 720 633 154 +40 232 209 000 +40 372 695 000	+403972 085 633	Antibiotice SA, România Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași Tel.: +40 232 209 000; +40 372 085 000 Fax.: +40 232 209 633	Dr. Mihaiela Moçanaru	
NOVOCALMIN 300 mg suprapoarte	METAMIZOLUM NATRUM		Rectală	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatische; dureri de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când altă mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	mihaiela.mocanaru@antibiotice.ro christina.parler@antibiotice.ro simona.dumitrescu@antibiotice.ro	+40 720 633 154 +40 232 209 000 +40 372 695 000	+403972 085 633	Antibiotice SA, România Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași Tel.: +40 232 209 000; +40 372 085 000 Fax.: +40 232 209 633	Dr. Mihaiela Moçanaru	
PIAFEN 500 mg, 0,1 mg comprimate	COMBINATII: metamisol sodic, clofihidrat de pilofenon, bromonamat de fenilpirimidină		Orală	Tratamentul durerilor moderate [cefalee, dureri dentare, colici bilare și renale, cistiguri, dismenore, dureri postoperatorii și posttraumatische]	mihaiela.mocanaru@antibiotice.ro christina.parler@antibiotice.ro simona.dumitrescu@antibiotice.ro	+40 720 633 154 +40 232 209 000 +40 372 695 000	+403972 085 633	Antibiotice SA, România Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași Tel.: +40 232 209 000; +40 372 085 000 Fax.: +40 232 209 633	Dr. Mihaiela Moçanaru	
SANTA S.A.	ALGIDON® 500 mg comprimate	METAMIZOLUM NATRUM	Orală	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatische; dureri de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când altă mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament	sorana.merinde@sanapharm.eu farmaco@sanapharm.eu nandor.santa@sanapharm.eu	+40368401092; +40727275938	+40368401093	S.C. SANTA S.A., Str. Capalbou, nr. 83, B5, spațiu comercial V-partner comercial, Biroul nr. 1, Blajov, județul Brăila, cod 502659, România; Tel.: +40 368 401 092, Fax: +40 368 401 093 email: farmaco@sanapharm.eu	Dr. Nandor Santa	

**Anexa I - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Delegaților de Autorizare de Punere pe Piață care comercializează metamisol în România**

Denumirea produsului, concentrație și formă farmaceutică	DCI	Cale de administrare	Indicații aprobată	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanță locală	Nume reprezentant Destinator autorizației de punere pe piață
<b>FARMACOM SA</b> <b>METAMIZOL, FARMACOM 500 mg, comprimate</b>	<b>METAMIZOLUM Natrium</b>	Oraș	Dureri acute severe, postoperatoriale sau postoperatoare; cefalei; dureri de cauză tumorală; ale durerii severe scăzute sau cronice, atunci când ale măjacei terapeutic nu sunt indicație. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	<a href="mailto:office@farmacom.ro">office@farmacom.ro</a>	+40 268 331 114	+40 268 330 664	<b>Farmacon S.A.</b> Strada Zăinalui nr.112, 500467, Brăila, România Tel: 0268 331.114, fax 0268.330.664 e-mail: office@farmacom.ro	Reta Balas
<b>LAROPHARM S.R.L.</b> <b>ALGOCALMIN 500 mg, comprimate</b>	<b>METAMIZOLUM Natrium</b>	Oraș	-Dureri acute severe, postoperatoriale sau postoperatoare, cefalei, dureri de cauză tumorală, ale durerii severe acută sau cronice, atunci când ale măjacei terapeutic nu sunt indicație; -Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	<a href="mailto:farmaco@lara.ro">farmaco@lara.ro</a>	+40 021 359 32 02	+40 021 359 32 06	<b>S.C. Laropharm S.R.L.</b> Adresa: Șoseaua Alexandriei, nr. 145A, Brăila, 50025, Ilfov, România Tel: +40 749 409 038; +40 734 222 982 E-mail: farmaco@lara.ro Reprezentant: Stasi Raluca Pharmacist Responsible Medical & Pharmacovigilance Tel: +40 741 22982 Email: raluca.stasi@laropharm.ro	Farm. Raluca Stasi
<b>ZENTIVA S.A.</b> <b>ALGOCALMIN 500 mg, comprimate</b>	<b>METAMIZOLUM Natrium</b>	Oraș	Dureri acute severe postoperatoriale sau postoperatorii, colici, dureri de cauză tumorală, ale durerii severe acute sau cronice, atunci când ale măjacei terapeutic nu sunt indicație. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	<a href="mailto:zentivaro@zentiva.com">zentivaro@zentiva.com</a>	+40 021 304 7597	+40 21 345 4004	<b>Zentiva SA Romania</b> Str. Theodor Pallady, nr.50 Bucuresti, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004 e-mail: zentivaro@zentiva.com	Ileana Nică Liliana Gherghie
<b>ZENTIVA S.A.</b> <b>COMBIVITAL: ALGIFEN 500 mg/2 ml, soluție injectabilă</b>	<b>METAMIZOLUM Natrium</b>	Injecție intramusculară sau intravenosă lentă	Dureri acute și severă 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, metamisolul este indicat împotriva febrei, când aceasta este refractoră la alte tratamente.	<a href="mailto:zentivaro@zentiva.com">zentivaro@zentiva.com</a>	+40 021 304 7597	+40 21 345 4004	<b>Zentiva SA Romania</b> Str. Theodor Pallady, nr.50 Bucuresti, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004 e-mail: zentivaro@zentiva.com	Ileana Nică Liliana Gherghie
				<a href="mailto:zentivaz@zentiva.com">zentivaz@zentiva.com</a>	+40 021 304 7597	+40 21 345 4004	<b>Zentiva SA Romania</b> Str. Theodor Pallady, nr.50 Bucuresti, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004 e-mail: zentivaz@zentiva.com	Ileana Nică Liliana Gherghie

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	Cale de administrare	Indicații aprobată	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanță Locală	Nume reprezentant Deținător autorizației de punere pe piață
ATGIFEN 500 mg/5 mg/0,1 mg, comprimate	COMBINATII: metamizol sodic, clorhidrat de扑热息炎, bromură de fenilefrină	Orale	Tratamentul simptomatic al sindroanelor aligice insuflate de spâne ale mușchilor și articulațiilor, disfuncții hepato-bilare, pancreatită cronică, cistite, colite, dismenoree. De asemenea, este recomandată în tratamentul durerei postoperatoriale și posttraumatice. În călăre, migrene, edemul tăgăi.	zentriva0@zentriva.com	+40 021.304.7597	(40) 021.345.4004	Zentriva SA, Romania Str. Theodor Pallady nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004 e-mail: zentriva0@zentriva.com	Ileana Nicola Ileana Gherghé
ALGOZONE 500 mg, comprimate	METAMIZOLUM NATHRUM	Orale	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatice; colici; dureri de cauză tumorali; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combateres febrilă, atunci când aceasta este refractară la alt tratament.	info.romania@zentriva.com	+40 021.318.0377	(40) 021.316.0376	Str. Theodor Pallady nr.44B București, Sector 3 Tel: +40 021.318.0377 Fax: +40 021.318.0376 e-mail: info.romania@zentriva.com Ileana.nicola@zentriva.com	Ileana Nicola Nicolita Raducanu
STADA ARZNEIMITTEL AG	EDCAMIN 500 mg/ml, picături orale, soluție	Orală	Duree severă acută, post-traumatică sau postoperatorie; colic durerioase; dureri de origine tumorali; alte dureri severe, acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice sunt contraindicate; febră mare, care nu răspunde la alte mijloace terapeutice	anticoagul.mazilu@hemolarm.com Eduard.loneacu@stada.ro	+40 21.316.06.40 +40 744.560.328 +40 751.219.156	(40) 21.317.31.36	Adresa: Str. Sf. Elefterie, nr. 18, Baneasa A, Et.1, Sector 5, București, Romania Tel: +40 744.560.328; +40 751.219.156 E-mail: anticoagul.mazilu@hemolarm.com eduard.loneacu@stada.ro	Dr. Antonela Măslu
SANOFI ROMANIA S.A.L.	QUAREGIN 400mg/65mg/40 mg, comprimate	Orală	Călăreza severă sau naștere, fară inițiată și stăcunitor înainte de upare și moderată	pvr.ro@sanofti.com	+40 21.317.31.36	+40 21.317.31.34	Sanofi Romania SRL Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 1-9, Sector 2, București, Romania Tel: +40 (0) 21.317.31.36 Fax: +40 (0) 21.317.31.34 e-mail: pvr.ro@sanofti.com monica.ziona@sanofti.com	Monica Ziona
TIS FARMACEUTIC S.A.	TISALGIN 300 mg supozoare	Rectală	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatice; colici; dureri de cauză tumorali; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combateres febrilă, atunci când aceasta este refractară la alt tratament.	farmacodeonita@tisfarmaceutic.ro	+40722790390	+40 21.256.30.88	TIS FARMACEUTIC S.A. Str. Industrială nr. 15, sector 3, București, România E-mail: office@tisfarmaceutic.ro Tel/Fax: +4021.256.30.88	Dr. Lorena Petcu
AS KAICEKS	Metamizol 500 mg/ml soluție injectabilă	Intravenoasă, intramusculară	Durese acută și severă sau dureri cronice Febră care nu răspunde la alt tratament.	kaiceks@kaiceks.lv	+371.67093320	NA	AS KAICEKS Krustpils iel 53, Riga, LV-1057, Letonia Tel: +371.67093320 E-mail: kaiceks@kaiceks.lv	Mira Sourcek