



CASA JUDETEANA DE ASIGURARI DE  
SANATATE  
**DÂMBOVIȚA**  
Operator de date cu caracter personal  
Notificare ANSPDCP nr. 279/2013  
Str. Libertatii C2-C3 Cod 0200 TÂRGOVISTE  
Tel. 0245/214045 Fax 0245/634344

Nr. P10790/ 13.01.2021

### IN ATENȚIA MEDICILOR PRESCRIPTORI

Urmare adresei CNAS nr. P10790/ 12.01.2021, va aducem la cunoștință masurile întreprinse de ANMDMR și companiile deținătoare de APP pentru medicamentele care conțin METAMIZOL (substanță activă unică sau combinată cu alte substanțe active), referitor la „riscul de leziuni hepatice induse medicamentos, asociate cu administrarea de metamizol”.

Anexam în fotocopie documentul respectiv.

Director general,  
Dr.Jr. Craciun Cornel



Medic Sef,  
Dr. Paraschiv Doina

Serviciul Medical  
Dr.Andronescu Mariana

## 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 I 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 I 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 hepatiche 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 hepatici, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu, erupții cutanate tranzitorii, discrazii sangvine, febră și eozinofilia) sau însotite de caracteristici ale hepatitei autoimune. La unii pacienți, leziunile hepatiche au reapărut la reluarea administrării.

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

În general, leziunile hepatici induse medicamentos pot evolu 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 hepatici cauzate de metamizol este considerată a fi foarte rară, dar frecvența exactă nu poate fi calculată.

Este esențială recunoașterea precoce a leziunilor hepatici potențiale determinate de utilizarea metamizolului. Pacienților trebuie să li se recomande să fie vigilanți în ceea ce privește apariția simptomelor de leziuni hepatici 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 secție 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 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 Dilemnătorilor de Autoritate de Punere pe Piață care comercializează metamizol în România

Dilemnitorul autorizat de punere pe piață	Denumire produs, concentrație și formă farmaceutică	DCI	Cale de administrare	Indicații aprobată	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanța locală	Nume reprezentant Dilemnitor autorizat de punere pe piață
SOPHARMA AD, Bulgaria	Metamizol sodic PMI 500 mg/ml soluție injecțională	METAMIZOLUM NATRUM	Injectie Intramusculară sau Intravenoasă lentă	Acest medicament este indicat la adulți și adolescenți cu vârstă do prete 15 ani pentru ameliorarea pe termen scurt a durerilor acute severe de diverse etiologii, cum ar fi: -dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice sunt contraindicate; Ca agent antidiabetic în tratamentul complex al diabetelor afectuali. În cazul febrii, care nu răspunde la alte terapii. Administrația parenterală este indicată numai atunci când administrația orală nu este o alternativă.	farmacodigiene@pharmazeu.ro pharmacovisience@pharmazeu.ro Econotul.com	+40728195540		NA	Pharma Euroconsult SRL, Str. Calea Nr.8A, Bl. A32, Sc.A, Ap.4, Et.1, Sector 3, București, Cod postal 032331, Gheorghe Gheorghiu Telefon: 0748193240, Email: Egeorgescu@pharmaeuroconsult.com
NOVOCALMIN 500 mg comprimate	METAMIZOLUM NATRUM		Oraș	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatice; dureri de căsuță tumorali și alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament	mihaiela.mosneagutu@antibiotice.ro cristina.parlog@antibiotice.ro siemensdumitru@antibiotice.ro	+407206331654 +402322090000 +40372065000	+40372065632	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 Mosneagutu
NOVOCALMIN 300 mg. supozitoare	METAMIZOLUM NATRUM	Recal5		Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatice; dureri de căsuță tumorali; ale durerii severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament.	mihaiela.mosneagutu@antibiotice.ro cristina.parlog@antibiotice.ro siemensdumitru@antibiotice.ro	+407206331654 +402322090000 +40372065000	+40372065633	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 Mosneagutu
PIAFEN 500 mg. 5 mg. 0,1 mg. comprimate	COMBINATII: metamizol sodic, clorhidrat de扑热息痛, bromometilat de芬必坦		Oraș	Tratamentul durerilor moderate [cefalee, dureri dentare, colici bilare și renale, cistalgi, dismenore, dureri postoperatorii și posttraumatice]	mihaiela.mosneagutu@antibiotice.ro cristina.parlog@antibiotice.ro siemensdumitru@antibiotice.ro	+407206331654 +402322090000 +40372065000	+40372065633	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 Mosneagutu
SANTA S.A.	ALGINOP 500 mg. comprimate	METAMIZOLUM NATRUM	Oraș	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatice; dureri de căsuță tumorali; ale durerii severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament	sorana.merinde@santapharm.eu farmacovigilenta@santapharm.eu nandor.santa@santapharm.eu	+403684010922 +402762293988	+403684010923	S.C. SANTA S.A., Str. Carpator, nr. 83, 85, spațiu comercial V-partner comercial, Biroul nr. 1, Brăgeu, județul Brăila, cod 502259, România; Tel.: +40 368 401 092 Fax: +40 368 401 093 email: farmacovigilenta@santapharm.eu	Dr. Nandor Santa

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

Deținătorul autorizat de punere pe piață	Denumirea produsului, concentrație și farmaceutică	DCI	Cale de administrație	Indicații aprobată	Email	Telefon	Fax	Reprezentanță locală	Nume reprezentant
FARMACOM SA SRL	METAMIZOL Natrium 500 mg, comprimate	METAMIZOL Natrium	Oraș	Dureri acute și severe postoperatorii sau posttraumatice; colici, dureri de cauză tumorali, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate; combinație febrilă, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	Office@farmacom.com.ro	+40 268 331 114	+40 268 330 854	Strada Zlătului nr 112, 500497, Brașov, România	Reta Balazs
LAROPHARM S.R.L.	ALINDOR 500 mg, comprimate	METAMIZOLUM Natrium	Oraș	-Dureri acute severe, postoperatorii sau posttraumatice; colici, dureri de cauză tumorali, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate; -Combinație febrilă, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	farmacodelente@laropharm.ro	+40 021 359 32 02	+40 021 359 32 06	S.C. Laropharm S.R.L. Adresa: Șoseaua Alexandriei, nr. 145A, Brăgoiești, Ilfov, România Tel: +40 749 409 039; +40 73-222 982	Farm. Balázs S. C.
ZENTIVA S.A.	ALGOCALMIN 500 mg, comprimate	METAMIZOLUM Natrium	Oraș	Dureri acute severe postoperatorii sau posttraumatice; colici, dureri de cauză tumorali, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate; combinație febrilă, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	zentivaRO@zentiva.com	+40 021 304 7597	[+40] 021 345.4004	Zentita SA România Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004	Ileana Nicola Liliana Gherghel
ZENTIVA S.A.	ALGOCABAN 1 g/2 ml, soluție injectabilă	METAMIZOLUM Natrium	Injecție sau intravenosă lentă	Injecție Intramusculară sau intravenosă lentă	zentivaRO@zentiva.com	+40 021 304 7597	[+40] 021 345.4004	Zentita SA România Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004	Ileana Nicola Liliana Gherghel
ZENTIVA S.A.	ALGIFEN 500 mg/2 ml, soluție injectabilă	COMBINATII: metamisol sodium, chlorhidrat de pitofenon, bromonemelită și fendipramidă	Injecție Intramusculară profund sau intravenos	Tratamentul simptomatic al sindromelor agită/intensă leziunile de spame ale mușchilor netedă: colică renală, colică bilării, paroxizmată cronica, cistalgi, colite, dismenoree. De astemenea, este recomandat în tratarea altor dureri postoperatorii și posttraumatice intense. În bolile:	zentivaRO@zentiva.com	+40 021 304 7597	[+40] 021 345.4004	Zentita SA România Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004	Ileana Nicola Liliana Gherghel

**Anexa 1 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Dilectorilor de Autorizare de Punere pe Piață care comercializează metamifina în România**

Deținător autorizat de punere pe piață	Denumire produs, conținut și formă	DC	Cale de administrazione	Indicații aprobată	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanța locală	Nume reprezentant dezințator autorizat de punere pe piață
LABORAMED PHARMA S.A.	ALGIFEN 500 mg/5 mg/0,1 mg, comprimate	COMBINATII: metamifină sodic, clorhidrat de piperonat, bromură de fevipentină	Oraș	Tratamentul simptomatic al sindroanelor algice insuflare de spasme ale mușchilor înțelede: contracții renale, dificultăți hepatobilare, pancreatita cronica, distală, colică, dismenoree. De asemenea este recomandat în tratamentul durerilor postoperatorii și posttraumatice, în celule, migrene, odontalgii.	ZentivaRomania@zentiva.com	+40 021.304.7597 021.315.4004	[40] [40]	Zentiva SA, Romania Str. Theodor-Păduro, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.315.4004	Ileana Nicola Ileana Gherghel
STADA ARZHEMINTEL AG	EDCAMIN 500 mg/5ml, plăiere orală, soluție	METAMIZOLUM NATRUM	Oraș	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumaticale; colici; dureri de cauză tumorală; alte dureri severe axile sau cronică; Combinarea febrilă, atunci când aceasta este refractară la alt tratament.	Info@zentiva.com	+40 021.318.0377 021.318.0376	[40] [40]	St. Theodo-Păduro, nr.48 București, Sector 3 Tel: +40 021.318.0377 Fax: +40 021.318.0376	Ileana Nicola Nicolea Răducanu
SANOFI ROMANIA S.R.L.	QUARELUM 400mg/60mg/40 mg, comprimate	COMBINATII: metamifină sodic, clorhidrat de drozaverină	Oraș	Dăderea severă sau rezistentă, faza inițială a atacurilor migrenosă urmată de moderate	Info@zentiva.com	+40 21.316.06.40 +40 744.560.378 +40 751.219.155	+40 21.326.06.38	S.C. STADA MED S.R.L Adresa: Str. St. Elefterie, nr. 18, Pantea A, EL1, Sector 5, București, România Tel: +40 21.326.06.38 E-mail: antena@zentiva.com E-mail: Info@zentiva.com	Dr. Antonela Mazaliu
TIS FARMACEUTIC S.A.	TISALGIN 300 mg, supozitorie	METAMIZOLUM NATRUM	Rectală	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumaticale; colici; dureri de cauză tumorală; alte dureri severe acute faucnice, atunci când ale mijlocace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrilă, atunci când aceasta este refractară la alt tratament.	Info@zentiva.com	+40 21.317.31.35 +40 21.312.31.34	St. Gara Herăstrău, nr. 4, Cetățilea B, etajele B-9, Sector 2, București, România Tel: +40 021.317.31.36 Fax: +40 021.317.31.34 E-mail: Info@zentiva.com Monica.Ciora@sanofi.com	Dr. Lorena Petru	
AS KALCEKS	Metamifină Kalcets 500 mg/5ml soluție Injetabilă	METAMIFOLUM NATRUM	Intravenoasă, Intramusculară	Dureri acute severe sau dureri cronice, înțelepe care nu răspunde la alt tratament.	Kalcents@kalcents.ro	+40 21.256.30.98	TIS FARMACEUTIC S.A. Str. Industrială nr. 15, sector 3, București, România E-mail: ofic@tisfarmaceutic.ro Tel/Fax: +40 21.256.30.89	Farm. And. Ofirin	