

## **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 (ANMDFR), 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 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 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](http://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](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 reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață care comercializează metamiol 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
SOPHARMA AD, Bulgaria	Metamiol sodic PML 500 mg/ml soluție Injecțiabilă	METAMIZOLUM NATRIUM	Injecție intramusculară sau intravenoasă lentă	Acest medicament este indicat la adulți și adolescenți cu vârstă de peste 15 ani pentru ameliorarea pe termen scurt a durerilor acute severe de diverse etiologii, cum ar fi: - dureri severe acute post-traumatice sau post-operatorie; - colici; - dureri de origine tumorală; - alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice sunt contraindicate; Ca agent antifebri 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@pharmazeroconsult.com pharmacovigilanta@pharmazeroconsult.com	+40748195240	NA	Pharma Euroconsult SRL, Str. Coda Nr.8A, Bl. A37, Sc.A, Ap.4, Et.1, Sector 3, Bucuresti, Cod postal 03731, Telefon: 0748195240, Email: g.georgescu@pharmazeroconsult.com	Gabriel Georgescu
ANTIBIOTICE SA	NOVOCALMIN 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.	mihaila.mosnegu@antibiotice.ro s.ro cristina.pariz@antibiotice.ro firmaduman@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 Mosnegu
ANTIBIOTICE SA	NOVOCALMIN 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 terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament.	mihaila.mosnegu@antibiotice.ro s.ro cristina.pariz@antibiotice.ro firmaduman@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 Mosnegu
SANTA S.A.	PIAFEN 500 mg, 5 mg, 0,1 mg, comprimate	COMBINATII: metamizol sodic, clorhidrat de pitolononă, bromometilat de fenipiramidă	Orală	Tratamentul durerilor moderate (cefalee, dureri dentare, colici biliare și renale, cistalgii, dismenoree, dureri postoperatorii și posttraumatice)	stovana.merinde@antibiotice.ro s.ro farmacovigilanta@antibiotice.ro firmaduman@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 Mosnegu
SANTA S.A.	ALGIOTOP 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	stovana.merinde@antibiotice.ro s.ro farmacovigilanta@antibiotice.ro firmaduman@antibiotice.ro	+403684010924 +4074829998	+40368401093	S.C. SANTA S.A. Str. Carpaților, nr. 83, B5, spațiu comercial V-parter comercial, Bldul nr. 1, Brașov, județul Brașov, cod 500269, România: Tel.: +40 368 401 092 Fax: +40 368 401 093 email: farmacovigilanta@santapharm.eu	Dr. Nandor Santa

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

Definitorul autorizației de punere pe piață	Denumirea produsului, concentrația și forma farmaceutică	DCI	Cale de administrare	Indicații aprobate	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanța Locală	Numele reprezentantului Definiției de Autorizație de Punere pe Piață
FARMACOM SA	METAMIZOL FARMACOM 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. Combaterarea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament	office@farmacom.ro	+40 268 331 314	+40 268 330 864	Farmacom S.A. Strada Zilinelului nr.112, 500407, Brașov, România Tel: +40 268 331 114, fax: 0268 330 864 e-mail: office@farmacom.ro	Reka Balas
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; - Combaterarea febrei, atunci când aceasta este refractară la alt tratament.	farmacosigilanta@laropharm.ro	+40 021 369 37 02	+40 021 369 37 06	S.C. Laropharm S.R.L. Adresă: Șoseaua Alexandriei, nr. 145A, Bragadiru, 077025, Ilfov, România Tel: +40 749 409 039; +40 734 222 982 E-mail: farmacosigilanta@laropharm.ro Reprezentant: Stăni Raluca Pharmacist Responsible Medical & Pharmacosigilance Tel: +40 734222982 Email: raluca.stad@laropharm.ro	Farm. Raluca Stăni
	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. Combaterarea 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 Ileana.Nicola@zentiva.com	Ileana Nicola Liliana Gherghe
ZENTIVA S.A.	ALGOCALMIN 1 g/2 ml, soluție injectabilă	METAMIZOLUM NATRIUM	Injectie intramusculară 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, mebambolol 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 Ileana.Nicola@zentiva.com	Ileana Nicola Liliana Gherghe
	ALGFEN 500 mg/2 mg/0,02 mg/ml, soluție injectabilă	COMBINATII: metamizol sodic, cibtridrat de pitolononă, bromometilat de fenpropiramidă	Injectabil intramuscular profund sau intravenos	Tratamentul simptomatice al sindromelor algice intense însoțite de spasme ale musculaturii netede: colici renală, colici biliară, pancreatică cronică, cistită; colici, dismenoree. De asemenea, este recomandat în tratamentul durerilor postoperatorii și posttraumatice intenționate, 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 Ileana.Nicola@zentiva.com	Ileana Nicola Liliana Gherghe

**Anexa 1 - Coordonatele de contact ale reprezentanților locale ale Deținătorilor de Autorizație de Pusere pe Piață care comercializează metamilol în România**

Deținătorul autorizației de pusere 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 pusere pe piață
	ALGIFEN 500 mg/5 mg/0,1 mg, comprimate	COMBINAȚII: metamilol sodic, clorhidrat de ptilifenonă, bromură de feniverină	Orală	Tratamentul simptomatic al sindroamelor algice însoțite de spasme ale musculaturii metode: colică renală, distinezii hepatobilare, pancreatită cronică, distalgii, colite, dismenoree. De asemenea, este recomandat în tratamentul durerilor postoperatorii și posttraumatice, în colălee, migrene, odontalgii.	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 ileana.nicola@zentiva.com Labormed Pharma SA	Ileana Nicola Liliana Gherghel
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 terapeutice nu sunt indicate. Combateră febril, atunci când această este refractară la alt tratament.	info.romania@zentiva.com	+40 021 318 0377	(40) 021 318 0376	Str. Theodor Pallady, nr.44B Bucuresti, Sector 3 Tel: +40 021 318 0377 Fax: +40 021 318 0376 e-mail: info.romania@zentiva.com ileana.nicola@zentiva.com	Ileana Nicola Nicoleta Răducanu
STADA ARZNEIMITTEL AG	LOCAMIN 500 mg/ml, picături orale, soluție	METAMIZOLUM NATRIUM	Orală	Durere severă acută, post-traumatică sau post-operatorie; colid dureroase; dureri de origine tumorală; alte dureri severe, acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice sunt contraindicate; febră mare, care nu răspunde la alte mijloace terapeutice	antonela.mazalu@hemofarm.com com reflexe.ionescu@stada.ro	+40 744 560 328 +40 751 219 156	+40 21 316 06 38	S.C STADA MID S.R.L Adresa: Str. Sf. Elefterie, nr. 18, Panta A, Et.1, Sector 5, Bucuresti, România Tel: +40 744 560 328; +40 751 219 156 E-mail: antonela.mazalu@hemofarm.com grigore.ionescu@stada.ro	Dr. Antoanela Mazalu
SANOFI ROMANIA S.R.L.	QUARELUN 400mg/60mg/40 mg, comprimate	COMBINAȚII: metamilol sodic, calcein și clorhidrat de drotaverină	Orală	Cefaleea severă sau rezistentă, faza inițială a atacurilor migrenoase ușoare și moderate	pv.ro@sandofi.com	+40 21 317 31 36	+40 21 317 31 34	Sandofi Romania SRL Str. Gura Herăstrău, nr. 4, Căldirăa B, etajele 8-9, Sector 2, București, România Tel: +40 (0) 21 317 31 36 Fax: +40 (0) 21 317 31 34 e-mail: pv.ro@sandofi.com mona.cioba@sanofi.com	Dr. Lorena Petcu
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 terapeutice nu sunt indicate. Combateră febril, atunci când această este refractară la alt tratament.	farmaceutice@tisfarmaceutic.ro	+40722790390	+40 212 56 30 98	TIS FARMACEUTIC S.A. Str. Industriilor nr. 15, sector 3, București, România E-mail: office@tisfarmaceutic.ro Tel/fax: +4021 256 30 88	Farm. Ana Orlin
AS KALCEKS	Metamilol Kalceks 500 mg/ml soluție injectabilă	METAMIZOLUM NATRIUM	Intravenoasă, Intramusculară	Durere acută severă sau durere cronică. Febră care nu răspunde la alt tratament.	kalkex@kalkex.lv	+371 67083320	NA	AS KALCEKS Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letonia Tel.: +371 67083320 E-mail: kalkex@kalkex.lv	Mira Sourcek