

**COMUNICARE DIRECTĂ CĂtre PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL
SĂNĂTĂȚII**

Decembrie 2020

Metamizol: Risk de leziuni hepatice induse medicamentos

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Definitorii 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 refuzată 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 continute 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 slabă, "care este indicat de la vârstă de 3 luni la pacienții cu greutatea de cel puțin 5 kg pentru tratamentul durerii și feberii 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 disponibili, de asemenea, și sub formă de combinații în doză fixă [A se vede Anexa 1 pentru combinațiile în doză fixă cu metamizol, precum și pentru indicațiile terapeutice aprobate la nivel național ale acestor].

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 farmacovigilienă (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) a luat în considerare informațiile din toate sursele disponibile, inclusiv raportele de reacții adverse la medicamente și studiile publicate în literatură 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 niveliuri crescute ale enzimelor hepatice, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu, erupții cutanate transitorii disperzate sanguine, febră și eozinofile) sau însotite de caracteristici ale hepatitei autoimune. La unii pacienți, leziunile hepatice au reapărut la relucrarea 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 evolua către forme potențial grave, cum este insuficiența hepatică acută care necesită transplant hepatic.

Pe baza experienței cumulativa cu metamizol, de după punerea pe piață a acestuia, experiență de aproape 100 ani, precum și pe baza gradului de expunere a pacientilor 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 determinante de utilizarea metamizolului. Pacientilor trebuie să li se recomande să fie vigilenti în ceea ce privește apariția simptomelor de leziuni hepatice potențiale și să fie încliniți să oprescă utilizarea metamizolului și să se adreseze unui medic în cazul în care apar astfel de simptome. Profesioniștii din domeniul

sănătății sunt săfătui să evaluate 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 formularile de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secția Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Sir. Aviator Sânsescu nr. 48, sector 1
București 011478 RO, România
Fax: +4 021 3 163 497
E-mail: ad@anm.ro

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

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

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 I.

Anexe

Anexa 1 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de

Punere pe Piață care comercializează metamizol în România

Anexa 3 - Coordonatele de contact ale reprezentanților/locale ale Rețelelor de Autorizație de Punere pe Piață care comercializează în prezent în România

Detinătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea produs, concentrație(s) și formă farmaceutică	OCL	Cale de administrare	Indicațiiprobabile	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanța locală	Nume reprezentant deținător autorizației de punere pe piață
SOPHARMA AD, Bulgaria	Metamizol sodic FMI 500 mg/ml soluție injectabilă	METAMIZOLUM Natrium	Înjetare Intramusculară și întravenoasă lentă	Acest medicament este indicat la adulți și adolescenți cu vârstă de peste 15 ani pentru ameliorarea pe termen scurt a dureroarelor severe de diverse etiologii, cum ar fi: - dureri severe acute post-traumatică sau post-operatoare; - colică; - dureri de origine tumorală; - alte dureri acute acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice sunt contraindicate; Ca agent antipiretic în tratamentul complex al diferitelor afecțiuni, inclusiv de febră, care nu răspunde la altă terapie. Administrația parenterală este indicată numai atunci când administrarea orală nu este o alternativă.	pharmacovigilance@pharmaserv.eu.com pharmacovigilance@pharmaserv.ro	+40748105240	NA	Pharma Euroconsult SRL Str. Costa Nr.8A, Bl. A3, SC.A, Ap.4, Et.1, Sector 4, București, Cod postal 032731, Telefon: 0748195240, Email: g.georgescu@pharmaeuroconsult.com	Gabriel Georgescu
ANTIBIOVITICSA	NOVOCALMIN 500 mg, comprimate	METAMIZOLUM Natrium	Orală	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatică; colică; dureri de căzături tumorale; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrii, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament	christina.parvulescu@antibioticse.ro christina.parvulescu@antibioticse.ro	+40 720 639 363 +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. Mihaela Moșneguțu
	NOVOCALMIN 300 mg, supraplicativă	METAMIZOLUM Natrium	Racuță	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatică; colică; dureri de căzături tumorale; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrii, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament	christina.parvulescu@antibioticse.ro christina.parvulescu@antibioticse.ro	+40 720 639 363 +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. Mihaela Moșneguțu
SANTA S.A.	PIAFEN 500 mg, 5 mg, 0,5 mg, comprimate	COMBINARI: metamizol sodic, clorhidrat de pirofenbol, bromonatriul de fenopropranid	Orală	Tratamentul durerilor moderate [casale, dureri dentare, colică bilare și renale, cistigii, dismenoree, dureri postoperatorii și posttraumatici]	mihaila.mosneguțu@antibioticse.ro christina.parvulescu@antibioticse.ro lucian.dumitrescu@antibioticse.ro	+40 720 639 363 +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. Mihaela Moșneguțu
	ALGEOFOP 500 mg, comprimate	METAMIZOLUM Natrium	Orală	Dureri acute severe postoperatoriale sau posttraumatică; colică; dureri de căzături tumorale; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrii, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament	sorana.merinde@cantapharm.eu pharmacovigilance@cantapharm.eu mihaila.mosneguțu@antibioticse.ro lucian.dumitrescu@antibioticse.ro	+40 369 401 092; +40 21 023 9994	+40 369 401 093	S.C. SANTA S.A., Str. Căpăținoi nr. 83, B5, spațiu comercial V-partner comercial, Blocul nr. 1, Drăgoș, Județul Brașov, cod 500269, România; Tel.: +40 368 401 092 Fax: +40 368 401 093 email: pharmacovigilance@santapharm.eu	Dr. Mihaila Moșneguțu

Anexa II – Coordonatele de contact ale reprezentanțelor (focali ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață care comercializază metamizol în România)

Deținătorul autorizat de punere pe piață	Denumirea produs, concentrație și formă farmaceutică	DCI	Cale de administrare	Indicații aprobată	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanță locală	Nume reprezentant Deținător autorizat de punere pe piață
FARMACOM SA	METAMIZOL FARMACOM 500 mg, comprimate	METAMIZOLUM NATHRUM	Orale	Dureri acute severe postoperatorii sau posttraumatice; colici, dureri de cauză tumorală; alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combinarea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	office@farmacom.ro	+40 268 331 114	+40 268 330 954	Farmacom S.A. Strada Zlătului nr.112, 300007, Brașov, România Tel: 0289.333.114, fax 0260.330.854 e-mail: office@farmacom.ro	Raluca Delaca
LAROPHARM S.R.L.	ALUNDOR 500 mg, comprimate	METAMIZOLUM NATHRUM	Orale	- Dureri acute severe, postoperatorii sau posttraumatice; colici, dureri de cauză tumorală, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate; - Combinarea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	farmacodelocala@laropharm.ro	+40 911 369 37 02	+40 021 352 32 06	S.C Laropharm S.R.L. Adresă: Josseana Alexandru, nr.145A, Bragadiru, 07025, Ilfov, România Tel: +40 749 409 036; +40 734 222 882 E-mail: farmacodelocala@laropharm.ro Reprezentant: Stela Baluca Pharmacist Responsabil Medical & Pharmacovigilance Tel: +40 734 222 882 Email: raloca.stela@laropharm.ro	Farm. Raluca Stati
ZENTIVA S.A.	ALOCALMIN 500 mg, comprimate	METAMIZOLUM NATHRUM	Orale	Dureri acute severe postoperatorii sau posttraumatice, colici, dureri de cauză tumorală, alte dureri severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combinarea febrei, atunci când aceasta este refractoră la alt tratament.	zentivaRO@zentiva.com	+40 021 304 7597	(+40) 021 345 4004	Zentiva SA România Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004 e-mail: zentivav@zentiva.com Ileana Nicolsa Liliana Ghergha	Ileana Nicolsa Liliana Ghergha
	ALOCALMIN 1 g/2 ml, soluție înjecțabilă	METAMIZOLUM NATHRUM	Injecție/infuzie/su intramuscular sau intravenos/în lenă	Dureri acute și severe după operații și traumatisme, dureri din colică, dureri asociată cu tumorii și alte dureri severe, acute sau cronice, când nu sunt indicate alte tratamente. De asemenea, metamizolul este indicat împotriva febrei, când aceasta este refractoră la alte tratamente.	zentivavC@zentiva.com	+40 021 304 7597	(+40) 021 345 4004	Zentiva SA România Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004 e-mail: zentivav@zentiva.com Ileana Nicolsa Liliana Ghergha	Ileana Nicolsa Liliana Ghergha
	ALGIFEN 500 mg/2 mg/0,02 mg/ml, soluție înjecțabilă	COMBINATIE: metamizolă acid, clorhidrat de pirofenen, bromfenacetid de fenipiramidă	Injecție/infuzie/su profund sau intravenos	Tratamentul simptomatic și al durerii sau a algei intense (noapte și sparnete ale mușchilor și tendonilor colică renală, colică biliară, paroxizmă tonică, cistigraf, colic, dismenoroe). De asemenea, este recomandat în tratamentul directelor postoperatorii și posttraumatice intense, în miagrene.	zentivavD@zentiva.com	+40 021 304 7597	(+40) 021 345 4004	Zentiva SA România Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021.304.7597 Fax: +40 021.345.4004 e-mail: zentivavD@zentiva.com Ileana Nicolsa Liliana Ghergha	Ileana Nicolsa Liliana Ghergha

Anexa 1 - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale DajinStorier de Autoșapte de Punere pe Plată care comercializează metamizolin România

DajinStorier autoșapte de punere pe plată	Denumire produs, concentrație și formă farmaceutică	DO	Cale de administrare	Indicativ aprobată	E-mail	Telefon	Fax	Reprezentanță Locală	Nume reprezentant /Distribuitor autorizat de punere pe plată
	ALBIFEN 500 mg/5 mg/0,1 mg, comprimat	COMBINATII: metamizol sodic, clorhidrat de profenoxa, bromură de feniphenox	Orale	Tratamentul simptomatic al sindromelor algice înseptite de spasm ale mușchilor ratește: colic renală, disfuncții hepatobiliare, pancreatită cronică,稻田病, colică, dismenoree. De asemenea, este recomandată în tratamentul durerilor postoperatorioں și posttraumatoں, în calafie, migrene, odontalgii.	zenitiva200@zenitiva.com	+40 021 304 7597	(+40) 021 345 4004	Zenitiva SA Romania Str. Theodor Pallady, nr.50 București, Sector 3 Tel: +40 021 304 7597 Fax: +40 021 345 4004 e-mail: zenitiva200@zenitiva.com Ileana.Nicola@zenitiva.com	Ileana Nicola Ileana Gherghie
LABORMED PHARMA S.A.	ALGOZONE 500 mg, comprimat	METAMIZOLUM NATRUM	Orale	Durez acute severe postoperatoriale sau post-traumatoile; colică; durez de cauză tumorală; alte durez severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combinație febrilă, atunci când aceasta este refracțiară la alt tratament.	info.reprezentanta@zenitiva.com	+40 021 310 0377	(+40) 021 310 0376	Labormed Pharma SA Str. Theodor Pallady, nr.44B București, Sector 3 Tel: +40 021 310 0377 Fax: +40 021 310 0376 e-mail: info.reprezentanta@zenitiva.com Ileana.Nicola@zenitiva.com	Ileana Nicola Mioara Răducanu
STADA ARZNEIMITTEL AG	LOCAMIN 500 mg/ml, plicuri orale, soluție	METAMIZOLUM NATRUM	Orale	Durez severă acută, post-traumatică sau post-operatorie; colică durermană; durata de evoluție tumorala; alte durez severe, acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice sunt contraindicate; febră mare, care nu răspunde la alte mijloace terapeutice	anticoagula.mazela@hemofarm.com sem mazela.tonea@stada.ro	+40 21 376 05 30 +40 744 560 228 +40 751 219 196	+40 21 326 06 38	S.C. STADA M&S S.R.L Adresă: Str. Șt. Elefterie, nr. 1B, Partea A, Et.1, Sector 5, București, România Tel: +40 744 560 328; +40 751 220 186 E-mail: anticoagula.mazela@hemofarm.com golgec.tonea@stada.ro	Dr. Antoaneta Meteju
SANOFI ROMANIA S.R.L	QUAREUN 400mg/60mg/40 mg, comprimat	COMBINATII: metamizol sodic, tafelol și clorhidrat de drotaverină	Orale	Calafie severă sau rezistență, fază inițială și atacuri înainte care exprimă și moderate	pvrto@sanofi.com	+40 21 317 31 36	+40 21 317 31 34	Sanofi Romania SRL Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Căldărușani, etajele 8-9, Sector 2, București, România Tel: +40 (0) 21 317 31 36 Fax: +40 (0) 21 317 31 34 e-mail: pvrto@sanofi.com mioasa.clorea@sanofi.com	Dr. Lorena Petcu
TIS FARMACEUTIC S.A.	TISACUDIN 300 mg, supozitoare	METAMIZOLUM NATRUM	Rectală	Durez acute severe postoperatoriale sau posttraumatoile; colică; durez de cauză tumorală; alte durez severe acute sau cronice, atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate. Combaterea febrei, atunci când aceasta este refracțiară la alt tratament.	farmacopolelestei@tisfarmaceutic.ro	+40 222 290 350	+40 212 35 30 68	TIS FARMACEUTIC S.A. Str. Industrială nr. 15, sector 3, București, România E-mail: ofice@tisfarmaceutic.ro Tel/Fax: +40 21 256 39 88	Farm. Ana Oltean
AS KALCEKS	Metamizol Kalceks 500 mg/ml soluție injectabilă	METAMIZOLUM NATRUM	Intravenoasă, (intramusculară)	Durez acută severă sau durere cronica. Febră care nu răspunde la alt tratament.	kalceks@kalceks.ro	+371 670 00 320	NA	AS KALCEKS Kruspiķi 53, Riga, LV-1057, Letonia Tel: +371 670 93 320 E-mail: kalceks@kalceks.lv	Mira Souček