

Informazioni importanti sulla sicurezza dei farmaci contenenti metamizolo: Misure di minimizzazione del rischio per la diagnosi precoce di agranulocitosi, per la riduzione dell'uso off-label e per la prevenzione della somministrazione concomitante di metotressato.

Novalgin®, Metamizol Spirig HC®, Minalgin®, Novaminsulfon Sintetica®, Metamizol-Mepha®

Gentili Signore e Signori,

in consultazione con Swissmedic, i titolari svizzeri di farmaci contenenti metamizolo desiderano informarvi di quanto segue:

Riassunto

- I pazienti trattati con farmaci contenenti metamizolo devono essere istruiti a interrompere il trattamento e a consultare immediatamente un medico in caso di sintomi indicativi di agranulocitosi (ad es. febbre, brividi, mal di gola e alterazioni dolorose della mucosa, in particolare nella bocca, nel naso e nella gola, oppure nella zona genitale o anale).
- L'agranulocitosi causata dal metamizolo può insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento e subito dopo l'interruzione. Può verificarsi anche se il metamizolo è stato usato in precedenza senza complicanze.
- Se il metamizolo viene assunto per la febbre, alcuni sintomi dell'agranulocitosi possono passare inosservati. Inoltre, i sintomi possono essere mascherati nei pazienti che ricevono una terapia antibiotica.
- La somministrazione concomitante di metamizolo e metotressato può potenziare l'effetto ematotossico del metotressato, in particolare nei pazienti anziani. Pertanto, la somministrazione concomitante deve essere evitata.
- In caso di sospetto di agranulocitosi, si deve eseguire immediatamente un emocromo completo (inclusa la conta differenziale) e il trattamento con metamizolo deve essere interrotto fino a quando non saranno disponibili i risultati. Se l'agranulocitosi è confermata, il trattamento non deve essere ripreso.

Misure di mitigazione del rischio

- Per tutti i medicinali contenenti metamizolo, la seguente nota rossa incorniciata con riferimento al foglio illustrativo viene aggiunta alle **confezioni secondarie**:

ACHTUNG: Bitte Packungsbeilage beachten.
ATTENTION : Veuillez consulter la notice d'emballage.

- Le **informazioni sul medicinale** (informazioni professionali e sul paziente) includono un "Boxed Warning" contenente per il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto le seguenti informazioni:

AVVERTENZA IMPORTANTE: AGRANULOCITOSI INDOTTA DAL METAMIZOLO E AUMENTO DELL' EMOTOSSICITÀ IN ASSOCIAZIONE CON METHOTREXATE

Il trattamento con metamizolo può causare agranulocitosi, che può essere fatale (v. “Avvertenze e precauzioni”). Può verificarsi anche se il metamizolo è stato usato in precedenza senza complicanze.

L'agranulocitosi causata dal metamizolo è un effetto collaterale idiosincratice. Non è dose-dipendente e può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, anche subito dopo l'interruzione.

I pazienti devono essere istruiti a interrompere il trattamento e consultare immediatamente un medico in caso di sintomi indicativi di agranulocitosi (ad es. febbre, brividi, mal di gola e dolorose alterazioni della mucosa, in particolare nella bocca, nel naso, nella gola o nella zona genitale o anale).

Se il **metamizolo** viene assunto **per la febbre, alcuni sintomi di agranulocitosi possono passare inosservati**. Inoltre, i sintomi possono essere mascherati nei pazienti che ricevono una terapia antibiotica.

La somministrazione concomitante di metamizolo e metotressato può potenziare l' effetto ematotossico del metotressato, in particolare nei pazienti anziani. Pertanto, si deve evitare la co-somministrazione (vedere “Avvertenze e precauzioni” e “Interazioni”).

Se si manifestano segni e sintomi che suggeriscono agranulocitosi, si deve eseguire immediatamente un emocromo completo (inclusa la conta differenziale) e interrompere il trattamento fino a quando non saranno disponibili i risultati. Una volta confermata l' agranulocitosi, il trattamento non deve essere ripreso (vedere “Controindicazioni”).

- Nella sezione “**Indicazioni/Possibilità d'impiego**” delle informazioni professionali, viene specificata la formulazione delle indicazioni:
 - Dolore intenso in cui gli altri analgesici non oppioidi sono inefficaci o controindicati.
 - Febbre alta che non risponde ad altre misure farmacologiche.
- Inoltre, le sezioni “Controindicazioni”, “Avvertenze e precauzioni” e “Effetti indesiderati” del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e le relative sezioni equivalenti nelle informazioni per il paziente relative all' agranulocitosi sono adeguate.

Contesto dei problemi di sicurezza

Il metamizolo è un derivato del pirazolone appartenente al gruppo degli analgesici non oppiacei con forti proprietà analgesiche, antipiretiche e spasmolitiche, autorizzato in Svizzera per il trattamento del dolore striato e della febbre alta che non rispondono ad altre misure farmacologiche.

L'agranulocitosi indotta da metamizolo (AIM), che può portare a infezioni gravi o fatali, è un effetto collaterale molto raro (si verifica in un massimo di 1 persona su 10.000) dei farmaci contenenti metamizolo. Si tratta di un calo improvviso e grave dei granulociti (neutrofili $\leq 0,5 \times 10^9/l$).

L'implementazione delle misure di riduzione del rischio sopra indicate mira a garantire che medici e pazienti siano sensibilizzati alla diagnosi precoce dei sintomi indicativi di AIM, nonché a ridurre l'uso fuori scheda, che è la causa dell'aumento dell'esposizione al metamizolo [1, 2].

Le cifre di vendita fornite dai titolari dell'autorizzazione svizzeri dei farmaci contenenti metamizolo Swissmedic mostrano quasi il doppio dell'esposizione annuale al metamizolo per persona in Svizzera negli ultimi 10 anni. Parallelamente, il numero di segnalazioni AIM in Svizzera è quasi triplicato in questo periodo. Tuttavia, il numero di segnalazioni fatali di AIM non è aumentato.

Inoltre, durante la consultazione del database di farmacovigilanza, è stato osservato che le segnalazioni fatali di AIM includevano spesso metamizolo in associazione con metotressato. Questa combinazione può aumentare l' ematotossicità del metotressato, in particolare nei pazienti anziani. Questa combinazione dovrebbe quindi essere evitata.

Al completamento da parte di Swissmedic di una procedura di test per i farmaci contenenti metamizolo, sarà implementato un adeguamento delle informazioni sul farmaco e i materiali di confezionamento come indicato nel riepilogo di cui sopra. Le informazioni aggiornate sui farmaci saranno pubblicate sul sito www.swissmedicinfo.ch.

Segnalazione di reazioni avverse al farmaco

Per le segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (RA), Swissmedic raccomanda di utilizzare il portale di segnalazione Electronic Vigilance System (EIVIS). Tutte le informazioni necessarie sono disponibili all'indirizzo www.swissmedic.ch.

Informazioni di contatto

In caso di ulteriori domande o per ulteriori informazioni, vi preghiamo di contattare i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio elencati di seguito.

Cordiali saluti

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato

Farmaci	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Contatto
- ZL-Nr: 16950 - Novalgin, Injektionslösung i.m., i.v. - ZL-Nr: 16951 - Novalgin, Oblong-Tabletten - ZL-Nr: 16952 - Novalgin, Tropfen - ZL-Nr: 22101 - Novalgin, Suppositorien	Opella Healthcare Switzerland AG, 6343 Rotkreuz	Tel: +41 (0)58 440 21 00 Informazioni mediche: contact.ch@sanofi.com Segnalazioni di ADR: CHCswissvigilance@sanofi.com
- ZL-Nr: 65234 - Metamizol Spirig HC, Tropfen zum Einnehmen - ZL-Nr: 65455 - Metamizol Spirig HC, Tabletten	Spirig HealthCare AG, 4622 Egerkingen	Informazioni mediche/Segnalazioni di ADR: Tel: +41 (0)62 388 85 88 E-mail: pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch
- ZL-Nr: 14746 - Minalgin, Injektionslösung i.m., i.v. - ZL-Nr: 14747 - Minalgin, Tabletten - ZL-Nr: 34496 - Minalgin, Tropfen - ZL-Nr: 68072 - Minalgin, Lösung zum Einnehmen	Streuli Pharma AG, 8730 Uznach	Tel: +41 (0)55 285 92 91 Informazioni mediche: medical@streuli-pharma.ch Segnalazioni di ADR: vigilance@streuli-pharma.ch
- ZL-Nr: 56541 - Novaminsulfon Sintetica 500 mg/ml, soluzione iniettabile	Sintetica SA, 6850 Mendrisio	Informazioni mediche/Segnalazioni di ADR: Tel: +41 (0)91 640 42 50 E-mail: corporate_drug_safety@sintetica.com
- ZL-Nr: 66998 - Metamizol-Mepha, Tablette	Mepha Pharma AG 4051 Basel	Tel: 0800 00 55 88 Informazioni mediche: medizinschweiz@mepha.ch Segnalazioni di ADR: pharmacovigilance@tevapharma.ch

Bibliografia

1. Lübow C. et al.: *Metamizol: schwerwiegende Nebenwirkungen – Update*. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, 2022. 13(4): p. 24-28.
2. Stammschulte T. et al.: *Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012*. Eur J Clin Pharmacol, 2015. 71(9): p. 1129-38.