

Rezumatul planului de management al riscului pentru Metamizol Slavia 500 mg comprimate

Acesta este un Rezumat al Planului de Management al Riscului (PMR) pentru Metamizol Slavia 500 mg comprimate. PMR-ul (Planul de management al riscurilor) detaliază riscurile importante pentru produsele farmaceutice care conțin metamizol sodic ca ingredient activ, modul în care aceste riscuri pot fi minimizate și modul în care vor fi obținute mai multe informații despre riscurile și incertitudinile medicamentului (informații lipsă). Autoritățile europene monitorizează în prezent 2 (două) riscuri pentru metamizol:

- Risc important identificat: Agranulocitoză și alte discrazii sanguine
- Risc important identificat: Reacții hipotensive
- Risc important potențial: Nu există
- Informații lipsă: Nu există

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul (PL) pentru *Metamizol Slavia 500 mg comprimate* oferă informații esențiale profesioniștilor din domeniul sănătății, respectiv pacienților, cu privire la modul de utilizare a produsului. Dacă posologia, indicațiile și modul de administrare sunt respectate, riscurile sunt reduse la minimum.

I. Medicamentul și pentru ce se utilizează

Metamizol Slavia 500 mg comprimate se află în prezent în curs de evaluare pentru a fi autorizat, pentru următoarele indicații (a se vedea PRO/PL pentru indicațiile complete):

- Durere severă acută postoperatorie, colici, dureri de cauză tumorală, alte dureri severe acute sau cronice atunci când alte mijloace terapeutice nu sunt indicate.
- Controlul febrei atunci când este refractară la alte tratamente.

Medicamentul face parte din familia sulfonatilor de amipronă și a fost brevetat în anul 1922. Metamizolul este comercializat sub diferite denumiri comerciale. A fost utilizat pentru prima dată în scopuri medicale în Germania, sub denumirea de marcă „Novalgin”, devenind ulterior larg cunoscut în țările slave și în India sub denumirea „Algocalmin” (sau „Analgin”).

II. Riscurile asociate medicamentului și activitățile de minimizare sau de caracterizare suplimentară a riscurilor

Autoritățile europene monitorizează în prezent 2 (două) riscuri asociate cu metamizolul.

Măsurile de minimizare a riscurilor identificate pentru medicamente sunt:

- Informații specifice, cum ar fi avertismente, precauții și sfaturi privind utilizarea corectă, în prospectul și RCP-ul adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății;

- Sfaturi importante privind ambalajul medicamentului;
- Dimensiunea autorizată a ambalajului - cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este aleasă astfel încât să se asigure utilizarea corectă a medicamentului;
- Statutul legal al medicamentului - modul în care un medicament este furnizat pacientului (de exemplu, cu sau fără prescripție medicală) poate contribui la minimizarea riscurilor acestuia.

Împreună, aceste măsuri constituie *măsuri de rutină de minimizare a riscurilor*.

În plus față de aceste măsuri, informațiile despre reacțiile adverse sunt colectate în mod continuu și analizate în mod regulat, inclusiv în cadrul evaluării RPAS-ului, astfel încât să se poată lua măsuri imediat, dacă este necesar. Aceste măsuri constituie *activități de farmacovigilență de rutină*.

II.A Lista riscurilor importante și a riscurilor cu informații absente

Riscurile importante ale *Metamizol Slavia 500 mg comprimate* sunt acele riscuri care necesită activități speciale de gestionare a riscurilor pentru a fi investigate sau minimizate, astfel încât produsul medicamentos să poată fi administrat în siguranță. Riscurile importante pot fi considerate identificate sau potențiale. Riscurile importante pot fi considerate ca fiind identificate sau potențiale.

Riscurile identificate sunt probleme pentru care există dovezi suficiente privind o legătură cu utilizarea *Metamizol Slavia 500 mg comprimate*. Riscurile potențiale sunt probleme pentru care există posibilitatea unei asocieri cu utilizarea acestui medicament, pe baza datelor disponibile, însă această asocieră nu a fost încă confirmată și necesită evaluare suplimentară.

Informațiile lipsă se referă la date privind siguranța medicamentului care, în prezent, nu sunt disponibile și trebuie colectate (de exemplu, în ceea ce privește utilizarea pe termen lung a medicamentului).

Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă	
Riscuri importante identificate	Agranulocitoză și alte discrazii sanguine Reacții hipotensive
Riscuri importante potențiale	Nu există
Informații lipsă	Nu există

II.B. Rezumatul riscurilor importante

Riscuri importante identificate

Agranulocitoză și alte discrazii sanguine	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Dovezile se bazează pe date din literatura de specialitate, provenite din studii clinice și rapoarte de caz. O analiză retrospectivă bazată pe rapoarte de agranulocitoză suspectată a fi asociată cu metamizol, din baza de date

	EudraVigilance, a arătat că 16% dintre cazuri s-au soldat cu deces, după o perioadă medie de 11 zile de la apariția agranulocitozei. Pacienții cu evoluție fatală au fost mai în vârstă (vârsta medie 72 ani) comparativ cu cei care au supraviețuit (vârsta medie 54 ani). Aceștia prezentau, de asemenea, mai multe afecțiuni medicale. Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește calea de administrare, doza sau durata tratamentului. Utilizarea anterioară a metamizolului a fost mai frecvent raportată în cazurile fatale (13,3% vs. 8,5%). Febra ca indicație terapeutică a fost prezentă în 14,4% din cazurile fatale și în 7,8% din cazurile non-fatale. În mod similar, durerea colicativă a fost mai des raportată în cazurile fatale comparativ cu cele non-fatale (10,5% vs. 5,4%). În schimb, durerea nespecifică și infecțiile/inflamațiile au fost mai puțin frecvente în cazurile fatale (30,1% vs. 37,3% și 2,6% vs. 6,2%, respectiv). Pacienții cu evoluție fatală au prezentat mai frecvent boli autoimune (19,2% vs. 7,3%), în timp ce diferențele au fost mai puțin pronunțate în cazul cancerului (13,7% vs. 9,9%). Coadministrarea cu alte medicamente suspectate că induc agranulocitoză sau suprimă măduva osoasă a fost raportată mult mai frecvent în cazurile fatale decât în cele non-fatale (23,9% vs. 5,8%). La nivel de substanțe, cele mai mari diferențe au fost observate pentru utilizarea concomitentă a metotrexatului, raportată în 17,1% dintre cazurile fatale și în 3,2% dintre cele non-fatale. Referitor la fatalitatea în cadrul diferitelor grupuri de cazuri, cea mai mare proporție a deceselor a fost observată la pacienții cu boli autoimune (37,3%; n = 28 din 75) și în cazurile cu utilizare concomitentă de metotrexat (50,7%; n = 38 din 75). Comparând pacienții cu boli autoimune care utilizau și metotrexat față de cei fără această co-medicație, ratele de fatalitate au fost de 59,4% (n = 19 din 32) și 20,9% (n = 9 din 43), respectiv. Modele de regresie logistică multivariată au arătat că metotrexatul crește semnificativ riscul unui rezultat fatal. Pentru bolile autoimune, riscul a fost de asemenea crescut semnificativ (OR: 2,28; IC 95%: 1,29–4,04), dar această semnificație s-a pierdut după includerea metotrexatului în model (OR: 1,20; IC 95%: 0,60–2,38). Vârsta avansată, în special peste 80 de ani, a fost de asemenea asociată cu o rată mai mare de fatalitate. Per ansamblu, proporția cazurilor cu rezultat fatal a scăzut în ultimele decenii: de la 20,9% în perioada anterioară anului 1998 la 18,4% în perioada 1998–2007 și la 15,0% în perioada 2008–2017. Comparând evoluția fatală a cazurilor între țări în anii recenți (2008–2017), proporția a fost cea mai scăzută în Spania (10,8%; n = 25 din 231), ușor mai ridicată în „alte țări” (13,5%; n = 17 din 126) și în Germania (14,2%; n = 55 din 387), iar cea mai ridicată în Elveția (23,4%; n = 40 din 171). Pentru un total de 167 dintre cele 222 de cazuri fatale
--	---

	(75,2%) au fost disponibile informații privind cauzele decesului. Pentru fiecare caz au fost raportate până la 7 cauze diferite, iar 82,0% dintre cazuri au avut cel puțin două cauze. Cele mai frecvente cauze de deces au fost infecțiile și infestările (31,6%) și tulburările sistemului sanguin și limfatic (24,6%). Într-un studiu prospectiv de supraveghere a siguranței realizat în Polonia, au fost raportate 21 de cazuri de agranulocitoză, iar incidența a fost estimată la 0,7 cazuri la un milion de adulți pe an. Metamizolul fusese utilizat în ultimele 8 săptămâni doar în două cazuri. Dintre cele 48 de cazuri de anemie aplastică (1,6 cazuri/milion/an), metamizolul fusese utilizat anterior într-un singur caz. Dintre cele 15 cazuri de neutropenie (0,5 cazuri/milion/an) și 11 cazuri de pancitopenie (0,37 cazuri/milion/an), metamizolul fusese utilizat într-un caz de neutropenie și într-un caz de pancitopenie. Din cele cinci cazuri de discrazii sanguine în care metamizolul fusese utilizat, doi pacienți erau bărbați și trei femei, cu vârste între 16 și 82 de ani. Toți pacienții primeau medicație concomitentă. Patru pacienți s-au recuperat complet, însă unul a decedat în urma agranulocitozei. În trei dintre cele cinci cazuri (două cazuri de agranulocitoză și unul de anemie aplastică), legătura cu metamizolul a fost clasificată ca „posibil asociată cu tratamentul”. Cei doi pacienți cu agranulocitoză urmau și tratament de lungă durată cu carbamazepină (un medicament cunoscut și el ca fiind asociat cu discrazii sanguine), iar pacientul cu anemie aplastică era consumator cronic de adezivi (inhalant). Celelalte două cazuri au fost considerate „fără legătură cu tratamentul cu metamizol”.
Factori de risc și grupuri de risc	Riscul de agranulocitoză indusă de metamizol pare să crească odată cu durata administrării, în special după o perioadă de tratament mai mare de o săptămână, conform informațiilor din RCP. Totuși, simptomele pot apărea și dacă administrarea metamizolului s-a încheiat cu câteva zile în urmă, iar pacientul nu mai urmează tratamentul. La pacienții sensibilizați prin expuneri anterioare, poate apărea o instalare rapidă a agranulocitozei după reexpunere. După 10 zile de la ultima doză, nu se mai așteaptă risc suplimentar de apariție a agranulocitozei. Factorii de prognostic nefavorabil în cazul agranulocitozei induse de metamizol includ: vârsta peste 65 de ani, numărul de neutrofile < 100/μL, administrarea concomitentă de metotrexat și prezența unor infecții clinice severe, cum ar fi bacteriemia, sepsisul sau șocul, infecțiile profunde ale țesuturilor sau boli subiacente grave. De asemenea, agranulocitoza indusă de metamizol pare a fi mai frecventă la femei, mai multe studii raportând o incidență de până la două ori mai mare în rândul acestora comparativ cu bărbații. Cu toate

	acestea, această diferență ar putea reflecta distribuția pe sexe a prescrierilor de metamizol în regiunile analizate. Nu este încă clar dacă sexul feminin este asociat cu un risc crescut de agranulocitoză la pacienții tratați cu metamizol.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.3, 4.4, 4.8. Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Niciuna

Riscuri importante identificate

Reacții hipotensive	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Dovezile se bazează pe date din literatura de specialitate, provenite din studii clinice și rapoarte de caz. Au fost raportate douăzeci și șase de evenimente adverse la 164 de pacienți tratați cu metamizol și douăzeci și trei la 166 de pacienți tratați cu paracetamol. Nu au fost raportate reacții adverse grave, iar în cazul întreruperilor tratamentului (atât generale, cât și din cauza reacțiilor adverse), intervalul de încredere de 95% s-a suprapus peste linia de non-diferență. Treisprezece pacienți tratați cu metamizol au prezentat reacții adverse cardiovasculare, comparativ cu doi pacienți tratați cu paracetamol (RR = 3,48; IC 95%: 1,07–11,27). Toți acești pacienți au prezentat episoade de hipotensiune ca urmare a administrării intravenoase de metamizol.
Factori de risc și grupuri de risc	Factorii de risc asociați cu hipotensiunea includ vârsta înaintată, utilizarea medicamentelor antihipertensive și comorbidități precum hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă și afecțiunile renale. Hipotensiunea este asociată cu un risc crescut de mortalitate cardiovasculară în diverse populații.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.4, 4.8. Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Niciuna

Riscuri importante potențiale

Nu există.

Informații lipsă

Nu există.

II.C Planul de dezvoltare post-autorizare**II.C.1. Studii care sunt condiții ale autorizației de punere pe piață**

Nu există studii care să reprezinte condiții ale autorizației de punere pe piață sau obligații specifice pentru *Metamizol Slavia*.

II.C.2 Alte studii din planul de dezvoltare post-autorizare

Nu există studii necesare pentru *Metamizol Slavia*.