



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 dicembre 2024
EMA/407900/2024

Misure di riduzione al minimo degli esiti gravi degli effetti indesiderati noti dell'antidolorifico metamizolo

Informazioni sul prodotto da aggiornare per sensibilizzare in merito al rischio noto di agranulocitosi e facilitarne l'individuazione e la diagnosi precoci

Il 18 settembre 2024 il CMDh ⁽¹⁾ ha approvato le misure raccomandate dal comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) intese a ridurre al minimo gli esiti gravi dell'agranulocitosi, un effetto indesiderato noto causato dall'antidolorifico metamizolo. L'agranulocitosi comporta una diminuzione improvvisa e marcata dei granulociti, un tipo di globuli bianchi, che può portare a infezioni gravi o addirittura fatali.

I medicinali contenenti metamizolo sono autorizzati in diversi paesi dell'UE per il trattamento di dolore e febbre in forma da moderata a grave. Gli usi autorizzati, che variano da paese a paese, vanno dal trattamento del dolore a seguito di interventi chirurgici o lesioni alla terapia del dolore e della febbre correlati a cancro.

L'agranulocitosi è un effetto indesiderato noto dei medicinali contenenti metamizolo che può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento o poco dopo l'interruzione del medicinale, anche in persone che in precedenza hanno assunto metamizolo senza lamentare problemi. Questo grave effetto indesiderato non è correlato alla dose di metamizolo assunta. Le misure esistenti per ridurre al minimo tale rischio variano a seconda dei paesi.

Il riesame è stato avviato su richiesta dell'Agenzia finlandese per i medicinali, poiché continuavano a essere segnalati casi di agranulocitosi da metamizolo nonostante il recente rafforzamento delle misure di minimizzazione del rischio in Finlandia.

Dopo aver esaminato i dati relativi al rischio di agranulocitosi da metamizolo, il PRAC ha concluso che era necessario aggiornare le avvertenze esistenti nelle informazioni sul prodotto. Le modifiche sono intese a migliorare la consapevolezza di questo grave effetto collaterale tra i pazienti e gli operatori sanitari e a facilitarne l'individuazione e la diagnosi precoci.

Il comitato ha raccomandato agli operatori sanitari di informare i pazienti che devono interrompere l'assunzione di questi medicinali e rivolgersi immediatamente a un medico se manifestano sintomi di agranulocitosi, tra cui febbre, brividi, mal di gola e piaghe dolorose sulle superfici umide e interne del corpo (mucose), in particolare nella bocca, nel naso e nella gola o nelle regioni genitali o anali. I

⁽¹⁾ Il CMDh è un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. È responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'UE.



pazienti devono rimanere attenti a rilevare tali sintomi sia durante che subito dopo l'interruzione del trattamento.

Se metamizolo è assunto per trattare la febbre, taluni sintomi precoci di agranulocitosi possono passare inosservati, come nel caso dell'associazione di metamizolo e antibiotici.

Se i pazienti evidenziano sintomi di agranulocitosi deve essere eseguito immediatamente un esame per misurare i livelli di cellule ematiche, compresi i vari tipi di globuli bianchi. Il trattamento deve essere interrotto in attesa dei risultati.

Il PRAC ha inoltre raccomandato di evitare la somministrazione di metamizolo in pazienti a rischio aumentato di agranulocitosi o che possono andarvi soggetti, compresi quelli che in precedenza hanno lamentato agranulocitosi causata da metamizolo o da medicinali analoghi noti come pirazoloni o pirazolidine, che hanno problemi a carico del midollo osseo o che hanno un'affezione che incide sulla loro produzione di cellule ematiche o sul meccanismo d'azione delle stesse.

Le raccomandazioni fanno seguito a un riesame di tutte le prove disponibili, compresi dati tratti dalla letteratura scientifica, dati sulla sicurezza post-immissione in commercio e informazioni presentate da parti interessate, quali pazienti e operatori sanitari. Nel corso del riesame il PRAC ha chiesto il parere di un gruppo di specialisti esperti nella gestione del dolore, ematologi, medici generici, farmacisti e un rappresentante dei pazienti.

Il PRAC ha concluso che i benefici dei medicinali a base di metamizolo continuano a essere superiori ai rischi. Tuttavia, le informazioni sul prodotto per tutti i medicinali contenenti metamizolo saranno aggiornate mediante l'aggiunta delle suddette raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al CMDh, che le ha approvate e ha adottato la propria posizione il 18 settembre 2024. Il 22 novembre 2024 la Commissione europea ha adottato una decisione definitiva giuridicamente vincolante applicabile in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- L'agranulocitosi, una diminuzione improvvisa e brusca dei granulociti (un tipo di globuli bianchi) che può sfociare in infezioni gravi o addirittura fatali, è un effetto indesiderato noto dei medicinali contenenti metamizolo.
- Questo effetto indesiderato può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con il medicinale o poco dopo l'interruzione dello stesso, anche in persone che in precedenza hanno assunto metamizolo senza lamentare problemi. Tale effetto indesiderato non è correlato alla dose di metamizolo assunta.
- Deve continuare a fare attenzione all'eventuale insorgenza di sintomi di agranulocitosi, tra cui febbre, brividi, mal di gola e piaghe dolorose nelle superfici umide e interne del corpo (mucose), in particolare nella bocca, nel naso e nella gola o nelle regioni genitali o anali, sia durante il trattamento con medicinali contenenti metamizolo sia per un breve periodo dopo l'interruzione dello stesso.
- Se evidenzia i suddetti sintomi interrompa l'assunzione del medicinale e consulti urgentemente il medico.
- Se metamizolo è assunto per trattare la febbre, taluni sintomi precoci di agranulocitosi possono passare inosservati, come anche in caso di assunzione di metamizolo in associazione a un antibiotico.

- Se evidenzia sintomi di agranulocitosi si faccia fare immediatamente un esame del sangue da un operatore sanitario per verificare i livelli di cellule ematiche.
- Non deve assumere questi medicinali se in precedenza ha lamentato agranulocitosi causata da metamizolo o da medicinali analoghi noti come pirazoloni o pirazolidine, se ha problemi a carico del midollo osseo o se ha un'affezione che incide sulla produzione o sul meccanismo d'azione delle sue cellule ematiche.
- Nelle informazioni sul prodotto dei vari medicinali contenenti metamizolo l'agranulocitosi figura come un effetto indesiderato raro o molto raro e, in alcuni casi, a frequenza non nota. Sebbene siano già in vigore avvertenze per ridurre al minimo questo rischio, le informazioni sul prodotto saranno aggiornate con precisazioni su come riconoscere i sintomi dell'agranulocitosi e quando consultare il medico.
- Se ha domande o dubbi sui medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- L'agranulocitosi da metamizolo è una reazione non dose-dipendente che può manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento o subito dopo l'interruzione del trattamento, anche in pazienti che in precedenza hanno assunto questi medicinali senza evidenziare complicazioni.
- Ai pazienti in trattamento con metamizolo deve essere raccomandato di interrompere il trattamento e di rivolgersi immediatamente a un medico se evidenziano sintomi di agranulocitosi e a rimanere vigili relativamente all'insorgenza di tali sintomi per tutta la durata del trattamento nonché per un breve periodo dopo la cessazione dello stesso, in quanto l'agranulocitosi può avere un'insorgenza ritardata.
- Se metamizolo è assunto per trattare la febbre, taluni sintomi precoci di agranulocitosi possono passare inosservati, come anche in caso di assunzione di metamizolo in associazione a un antibiotico.
- Se i pazienti evidenziano sintomi di agranulocitosi deve essere eseguita immediatamente una conta ematica (anche differenziale) e il trattamento deve essere interrotto senza attendere che siano disponibili i risultati. In caso di conferma di agranulocitosi, il trattamento non deve essere ripreso.
- Il monitoraggio di routine della conta ematica nei pazienti non è più raccomandato in quanto il riesame non ha individuato alcuna prova a sostegno della sua efficacia per la diagnosi precoce di agranulocitosi da metamizolo.
- Metamizolo è controindicato in pazienti con un precedente episodio di agranulocitosi da metamizolo o da altri pirazoloni o pirazolidine, compromissione della funzione del midollo osseo o malattie dell'apparato ematopoietico.
- Sono già in vigore avvertenze per ridurre al minimo questo rischio. Tuttavia, le informazioni sul prodotto saranno aggiornate ai fini di una maggiore rigosità delle avvertenze esistenti in modo da sensibilizzare i pazienti e gli operatori sanitari e facilitare l'individuazione e la diagnosi precoci dell'agranulocitosi da metamizolo.

Una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) contenente le raccomandazioni di cui sopra sarà inviata a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano questi medicinali. La comunicazione diretta agli operatori sanitari è pubblicata su una [pagina dedicata](#) del sito web dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Metamizolo (noto anche come dipirone) è un medicinale analgesico (antidolorifico). Usato nell'UE dagli anni '20, è assunto per via orale, supposta o iniezione per il trattamento del dolore e della febbre in forme da moderate a gravi. Il riesame ha avuto per oggetto sia i medicinali contenenti metamizolo da solo sia quelli contenenti metamizolo in associazione ad altri principi attivi.

I medicinali contenenti metamizolo sono autorizzati in diversi paesi dell'UE: Austria, Belgio, Bulgaria, Cechia, Croazia, Germania, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna e Ungheria. In Finlandia l'unico medicinale autorizzato contenente metamizolo è stato ritirato.

I medicinali sono disponibili con una serie di nomi, tra cui Afexil, Algifen, Algifen Neo, Algi-Mabo, Algocalmin, Algopyrin, Algozone, Alindor, Alkagin, Alvotor, Analgin, Benlek, Berlosin, Buscapina Compositum, Dialginum, Dolocalma, Flamborin, Gardan, Hexalgin, Locamin, Metagelan, Metalgial, Metamistad, Metamizol, Metapyrin, Natrijev, Nodoryl, Nofeban, Nolotil, Novalgin, Novalgina, Novalgine, Novaminsulfon, Novocalmin, Panalgorin, Piafen, Piralgin, Pyralgin, Pyralgina, Quarelin, Scopolan Compositum, Spasmalgon e Tempalgin.

Ulteriori informazioni sulla procedura

Il riesame dei medicinali contenenti metamizolo è stato avviato il 13 giugno 2024 su richiesta dell'Agenzia finlandese per i medicinali a norma dell'[articolo 107 decies della direttiva 2001/83/CE](#).

Il riesame è stato effettuato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni.

Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato la propria posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Essendo stata adottata a maggioranza, la posizione del CMDh è stata trasmessa alla Commissione europea, che ha reso una decisione definitiva giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.