



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 Settembre 2024  
EMA/407900/2024

## L'EMA raccomanda misure per minimizzare gli esiti gravi di un noto effetto collaterale dell'antidolorifico metamizolo

Le informazioni sul prodotto verranno aggiornate per aumentare la consapevolezza del rischio noto di agranulocitosi e facilitarne la rilevazione e la diagnosi precoce

Il 18 settembre 2024, il CMDh<sup>1</sup> ha approvato le misure raccomandate dal comitato per la sicurezza dell'EMA, PRAC, per ridurre al minimo gli esiti gravi dell'agranulocitosi, un noto effetto collaterale causato dall'antidolorifico metamizolo. L'agranulocitosi comporta una diminuzione improvvisa e netta 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 del dolore da moderato a grave e della febbre. Le indicazioni autorizzate variano da paese a paese, dal trattamento del dolore dopo un intervento chirurgico o un trauma al trattamento del dolore oncologico e della febbre.

L'agranulocitosi è un noto effetto collaterale dei medicinali contenenti metamizolo che può verificarsi in qualsiasi momento del trattamento o subito dopo l'interruzione del medicinale e nelle persone che hanno utilizzato in precedenza metamizolo senza problemi. Questo grave effetto collaterale non è correlato alla dose di metamizolo utilizzata. Le misure di minimizzazione del rischio esistenti variano da paese a paese.

La revisione è stata avviata su richiesta dell'agenzia regolatoria finlandese poiché sono stati segnalati casi di agranulocitosi con il metamizolo, nonostante il recente rafforzamento delle misure di minimizzazione del rischio in Finlandia.

Dopo aver esaminato i dati sul rischio di agranulocitosi per il metamizolo, il PRAC ha concluso che le avvertenze esistenti nelle informazioni sul prodotto dovranno essere aggiornate. Le modifiche hanno lo scopo di aumentare la consapevolezza di questo grave effetto collaterale tra i pazienti e gli operatori sanitari e facilitarne l'individuazione e la diagnosi precoce.

Il comitato ha raccomandato agli operatori sanitari di informare i pazienti di interrompere l'assunzione di questi medicinali e di rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di agranulocitosi. Questi includono febbre, brividi, mal di gola e piaghe dolorose sulle superfici umide interne del corpo (mucosa), specialmente nella bocca, nel naso e nella gola o nelle regioni genitali o anali. I pazienti devono continuare a prestare attenzione a questi sintomi sia durante che subito dopo l'interruzione del trattamento.

---

<sup>1</sup> Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Ha il compito di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE.



Se il metamizolo viene assunto per la febbre, alcuni primi sintomi di agranulocitosi possono passare inosservati. Allo stesso modo, questi sintomi potrebbero essere mascherati anche quando vengono utilizzati gli antibiotici insieme al metamizolo.

Se i pazienti sviluppano sintomi di agranulocitosi, deve essere eseguito immediatamente un test per misurare i livelli di cellule del sangue, inclusi i livelli di diversi tipi di globuli bianchi. In attesa dei risultati il trattamento deve essere interrotto.

Il PRAC ha inoltre raccomandato che il metamizolo non venga utilizzato nei pazienti ad aumentato rischio o suscettibili di agranulocitosi, inclusi pazienti che hanno precedentemente manifestato agranulocitosi causata da metamizolo, o medicinali simili noti come pirazoloni o pirazolidine, che hanno problemi al midollo osseo o che hanno una condizione che influisce sulla produzione o sul funzionamento delle cellule del sangue

Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione di tutte le prove disponibili, compresi i dati della letteratura scientifica, i dati sulla sicurezza post-marketing e le informazioni presentate dalle parti interessate come pazienti e operatori sanitari. Durante la revisione, il PRAC ha richiesto il parere di un gruppo di esperti composto da specialisti esperti nella gestione del dolore, ematologi, medici di medicina generale, farmacisti e un rappresentante dei pazienti.

Il PRAC ha concluso che i benefici dei medicinali a base di metamizolo continuano a superare i rischi. Tuttavia, le informazioni sul prodotto per tutti i medicinali contenenti metamizolo saranno aggiornate con queste raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate - Umane (CMDh), che le ha approvate e ha adottato la sua posizione il 18 settembre 2024. La posizione del CMDh verrà ora inviata alla Commissione europea, che formulerà una decisione giuridicamente vincolante a livello dell'UE..

## **Informazioni per i pazienti**

- L'agranulocitosi, una diminuzione improvvisa e netta dei granulociti (un tipo di globuli bianchi), che può portare a infezioni gravi o addirittura fatali, è un noto effetto collaterale dei medicinali contenenti metamizolo.
- Questo effetto collaterale può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, o subito dopo l'interruzione del medicinale e in persone che hanno utilizzato metamizolo in precedenza senza problemi. Non è correlato alla dose di metamizolo utilizzata.
- È necessario prestare attenzione all'insorgenza di sintomi di agranulocitosi, tra cui febbre, brividi, mal di gola e piaghe dolorose sulle superfici umide interne del corpo (mucosa), in particolare nella bocca, nel naso e nella gola o nelle regioni genitali o anali, sia durante che subito dopo l'interruzione del trattamento con medicinali contenenti metamizolo.
- Se si sviluppano questi sintomi, si deve interrompere l'assunzione del medicinale e cercare urgentemente assistenza medica.
- Se il metamizolo viene assunto per la febbre, alcuni sintomi precoci di agranulocitosi potrebbero passare inosservati. Allo stesso modo, i sintomi potrebbero anche essere mascherati se si assume il metamizolo insieme a un antibiotico.
- Se si sviluppano sintomi di agranulocitosi, il medico eseguirà immediatamente un esame del sangue per controllare i livelli delle cellule del sangue
- Non si devono assumere questi medicinali se si è precedentemente manifestata agranulocitosi causata da metamizolo o medicinali simili noti come pirazoloni o pirazolidine, se si hanno problemi

al midollo osseo o una condizione che influisce sul modo in cui vengono prodotte o funzionano le cellule del sangue

- Le informazioni sul prodotto dei vari medicinali contenenti metamizolo elencano l'agranulocitosi come un effetto collaterale raro o molto raro e in alcuni casi, come un effetto collaterale la cui frequenza non è nota. Sebbene siano già state predisposte delle avvertenze per ridurre al minimo questo rischio, le informazioni sul prodotto saranno aggiornate con informazioni più dettagliate su come riconoscere i sintomi dell'agranulocitosi e quando consultare il medico.
- Se hai domande o dubbi sui tuoi medicinali, parlane con il tuo medico o farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- L'agranulocitosi indotta da metamizolo non è dose-dipendente e può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento o subito dopo la sua interruzione, anche in pazienti che hanno utilizzato questi medicinali in precedenza senza complicazioni.
- I pazienti trattati con metamizolo devono essere istruiti a interrompere il trattamento e di rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di agranulocitosi e a prestare attenzione a questi sintomi durante il trattamento e subito dopo la sospensione, poiché l'agranulocitosi può avere un esordio ritardato.
- Se il metamizolo viene assunto per la febbre, alcuni dei primi sintomi dell'agranulocitosi potrebbero passare inosservati. Allo stesso modo, i sintomi possono essere mascherati anche se il metamizolo viene assunto contemporaneamente ad un antibiotico.
- Se i pazienti sviluppano sintomi di agranulocitosi, deve essere eseguito immediatamente un esame emocromocitometrico (inclusa la conta differenziale) e il trattamento deve essere interrotto prima che siano disponibili i risultati del test. Se l'agranulocitosi viene confermata, il trattamento non deve essere reintrodotta.
- Il monitoraggio di routine dell'emocromo nei pazienti non è più raccomandato in quanto la revisione non ha individuato alcuna prova a sostegno della sua efficacia per la diagnosi precoce dell'agranulocitosi indotta da metamizolo.
- Il metamizolo è controindicato nei pazienti con un precedente episodio di agranulocitosi indotta da metamizolo, o agranulocitosi indotta da altri pirazoloni o pirazolidine, con compromissione della funzionalità del midollo osseo o con malattie del sistema emopoietico
- Sono già presenti avvertenze per ridurre al minimo questo rischio. Tuttavia, le informazioni sul prodotto verranno aggiornate per rafforzare le avvertenze esistenti al fine di sensibilizzare i pazienti e gli operatori sanitari e facilitare il rilevamento e la diagnosi precoce dell'agranulocitosi indotta da metamizolo..

Una comunicazione diretta agli operatori sanitari comprendente le raccomandazioni di cui sopra sarà inviata a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano questi medicinali e sarà pubblicata inoltre sulla pagina dedicata sul sito dell'EMA

---

## Ulteriori informazioni sul medicinale

Il metamizolo (noto anche come dipirone) è un medicinale analgesico (antidolorifico). È stato utilizzato nell'UE sin dagli anni '20 e viene assunto per via orale, supposta o iniezione, per trattare il dolore e la febbre da moderati a gravi. La revisione include sia i medicinali contenenti metamizolo da solo che quelli contenenti metamizolo in combinazione con altri principi attivi.

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

Sono disponibili con diversi 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 and Tempalgin

## Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali contenenti metamizolo è stata avviata il 13 giugno 2024 su richiesta dell'Agenzia finlandese per i medicinali, ai sensi dell'Articolo 107i della Direttiva 2001/83/CE.

La revisione è stata condotta dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi 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 il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate – ad uso umano (CMDh), che ha adottato la sua posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Ha il compito di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE.