

Metamizol: Riesgo de hepatotoxicidad inducida por fármacos

Estimado Doctor(a);

Sanofi y Genfar (uno de los propietarios de registro sanitario de medicamentos que contienen metamizol/dipirona en Colombia), como aliado en el ámbito de la salud comprometido a servir vidas más plenas y saludables y como una compañía comprometida a garantizar la seguridad de los pacientes mediante la producción de productos seguros, que han sido probados de acuerdo con el más alto nivel de evidencia científica actual y por las autoridades, y también como compañía que respeta los principios de transparencia en relación con nuestros productos, nos gustaría informarle sobre la ocurrencia de casos muy raros de hepatotoxicidad inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) en pacientes que tomaron metamizol/dipirona. Es importante destacar que el balance riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen metamizol/dipirona permanece sin cambio, es decir positivo.

El metamizol o dipirona es utilizado por cientos de millones de pacientes en todo el mundo¹. En algunos países el producto no requiere receta médica y en otros es de prescripción y es uno de los fármacos más utilizados para el alivio del dolor y fiebre severos o resistentes.

En un estudio de vida real, se identificó una población de más de 380,000 personas con uso documentado de metamizol/dipirona. Entre los pacientes con uso registrado de medicamentos para el alivio del dolor y la fiebre, el metamizol/dipirona fue el fármaco de uso más común (91,4%).²

El elevado número de pacientes con antecedentes de por lo menos un episodio de consumo de metamizol/dipirona demostró la alta tasa de uso, buena tolerabilidad y el uso generalizado del fármaco para el tratamiento del dolor y la fiebre en Brasil.²

Por lo tanto, Sanofi, previa información al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), desea informarle lo siguiente:

Resumen

- Se han reportado casos muy poco frecuentes de hepatotoxicidad inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) con metamizol/dipirona: Con base en la experiencia de comercialización mundial acumulada con metamizol/dipirona, de casi 100 años y el grado de exposición de paciente al medicamento, se cree que la aparición de hepatotoxicidad a causa del metamizol/dipirona es muy rara, y no se puede calcular la frecuencia exacta. El mecanismo de hepatotoxicidad inducida por metamizol/dipirona no se ha definido claramente, pero los datos disponibles indican un mecanismo inmuno-alérgico.

¹ Nassini R, Fusi C, Materazzi S, Coppi E, Tuccinardi T, Marone IM, et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyron and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol.* 2015 Jul 1;172(13):3397–411.

² Amand C, Szejder H, Salazar R, Ruiz W Stewart A. Real-world evidence for metamizole (dypirone) utilization by Brazilian population. A retrospective cohort involving over 380.000 patients. In press.

- Por favor, advierta a sus pacientes:
 - Como identificar síntomas que sugieran lesión hepática causada por medicamento.
 - Detener el uso de metamizol/dipirona en caso de que se produzcan esos síntomas y buscar asistencia médica para evaluar y vigilar la función hepática.
- El metamizol/dipirona no debe reintroducirse en pacientes con episodio de lesión hepática durante el tratamiento con metamizol/dipirona, sin que se haya determinado ninguna otra causa de lesión hepática.

La información de seguridad de referencia que figura en las secciones Advertencias/Precauciones y Reacciones adversas, (así como el inserto) se actualizará para reflejar adecuadamente lo anterior. Se tomarán las mismas medidas para todos nuestros productos que contengan metamizol/dipirona en Colombia de acuerdo con las normas de etiquetado locales.

Antecedentes en seguridad del medicamento

Metamizol o dipirona es un derivado de la pirazolona no opioide con potentes propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias débiles, el cual está indicado a partir de los 3 meses de edad en pacientes con un peso de al menos 5 kg para el tratamiento del dolor y fiebre severos o resistentes.

El metamizol o dipirona en Colombia disponible solo o en combinaciones fijas, como BUSCAPINA COMPOSITUM, MIGRINON, NOVALGINA, DIPIRONA, DIPIRONA + ISOMETEPTENO + CAFEINA, DIPIRONA + ISOMETEPTENO MUCATO + CAFEINA, DIPIREX.

Recientemente se identificó nueva información sobre lesión hepática, lo cual dio lugar a un análisis completo de datos en relación con el potencial de metamizol/dipirona para causar hepatotoxicidad inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés). Para esta revisión, Sanofi tomó en cuenta la información de todas las fuentes disponibles, así como la evaluación del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos).

De acuerdo con esta revisión se concluyó que la hepatotoxicidad identificada es predominantemente de patrón hepatocelular comenzando unos pocos días a meses después de iniciar el tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron niveles elevados de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, así como otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (por ejemplo, erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia), acompañados por características de hepatitis autoinmune. En algunos pacientes, la hepatotoxicidad fue recurrente tras una siguiente administración.

El mecanismo de hepatotoxicidad inducida por metamizol/dipirona no se ha definido claramente, pero los datos disponibles indican un mecanismo inmuno-alérgico.

En general, la hepatotoxicidad inducida por fármacos puede progresar a resultados potencialmente graves, como insuficiencia hepática aguda lo cual puede ameritar hasta un trasplante de hígado.

Con base en la experiencia de comercialización mundial acumulada con metamizol/dipirona, de casi 100 años y el grado de exposición de paciente al medicamento, se cree que la aparición de

hepatotoxicidad a causa del metamizol/dipirona es muy rara, y no se puede calcular la frecuencia exacta.

La identificación temprana de una posible hepatotoxicidad por el uso de metamizol/dipirona es esencial. Se debe recomendar a los pacientes para que estén atentos a los síntomas hepáticos, indicar que dejen de usar metamizol/dipirona y consultar a un médico en caso de aparecer dichos síntomas. Se recomienda a los Profesionales de la Salud que evalúen y controlen la función hepática en pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran hepatotoxicidad.

No se recomienda la reexposición en caso de un episodio previo de hepatotoxicidad que haya ocurrido durante el tratamiento con metamizol/dipirona, para el cual no se haya determinado otra causa de hepatotoxicidad.

Llame para reportar

Como es de su conocimiento, es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, esto permite un seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través de la sección contáctenos de la página www.sanofi.com.co o directamente a farmacovigilancia.colombia@sanofi.com.

Punto de contacto de la compañía

- Si tiene alguna pregunta o necesita información adicional, por favor contáctenos al 018000911333 o escribanos a infomedica.colombia@sanofi.com

Referencias:

- 1- Nassini R, Fusi C, Materazzi S, Coppi E, Tuccinardi T, Marone IM, et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyron and pyrazolone derivatives. Br J Pharmacol. 2015 Jul 1;172(13):3397-411.
- 2- Amand C, Szejder H, Salazar R, Ruiz W Stewart A. Real-world evidence for metamizole (dypirone) utilization by Brazilian population. A retrospective cohort involving over 380.000 patients. In press.

Cordialmente,

Luisa Restrepo

Luisa Restrepo (Jan 21, 2021 17:11 EST)

Luisa Fernanda Restrepo MD; MSc
Multi Country Safety Head – mCSH
COPE
luisa.restrepo@sanofi.com

Alexandra Vega

Alexandra Vega (Jan 21, 2021 18:44 EST)

Alexandra Vega Luengas. MD; MG
Gx/one innovation Medical
Sr. Manager COPAC
Alexandra.Vega@sanofi.com

Ana Raquel Casares

Ana Casares (Jan 21, 2021 18:48 EST)

Ana Raquel Casares
CHC Medical Head
COPAC
Ana.Casares@sanofi.com