

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

No âmbito de um pedido de informação não urgente, foram analisadas a dose diária máxima e as contra-indicações durante a gravidez e a amamentação para todos os produtos que contêm metamizol autorizados na União Europeia (UE). Em resultado desta análise, observou-se que a dose diária máxima de metamizol refletida na informação do medicamento dos diferentes medicamentos varia de 1,5 g a 6 g. No que respeita a contra-indicação durante a gravidez e a amamentação, foram igualmente verificadas discrepâncias. A substância ativa está contra-indicada durante a gravidez e a amamentação em alguns Estados-Membros, enquanto noutros está contra-indicada apenas durante o terceiro trimestre de gravidez e a amamentação; além disso, em alguns Estados-Membros, está contra-indicada durante o primeiro e o terceiro trimestres de gravidez e durante a amamentação.

Tendo em conta os riscos conhecidos associados à utilização de metamizol, as diferenças entre a informação dos medicamentos que contêm metamizol nos Estados-Membros da UE suscitam preocupação. A Polónia considerava que era do interesse da União harmonizar a informação relativa à dose diária máxima e às contra-indicações durante a gravidez e a amamentação na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm metamizol na UE.

Por conseguinte, em 26 de abril de 2018, a Polónia iniciou uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao CHMP que avaliasse todos os dados disponíveis relativos à dose diária máxima e às suas contra-indicações durante a gravidez e a amamentação, e que emitisse um parecer sobre a eventual necessidade de alterar as autorizações de introdução no mercado relevantes.

Resumo da avaliação científica

A substância ativa metamizol (também denominada dipirona) é um medicamento analgésico do tipo pirazol, espasmolítico e antipirético que não causa dependência, com efeitos anti-inflamatórios fracos. O metamizol está disponível na forma de comprimidos (comprimidos revestidos por película ou comprimidos dispersíveis), de gotas orais, de solução injetável e de supositórios. Está disponível como monocomponente, mas também em vários medicamentos de associação.

O mecanismo de ação não é totalmente compreendido. Alguns dados sugerem que o metamizol e o seu principal metabolito, o 4-metil-amino-antipirina (MAA), podem ter um mecanismo de ação central e periférico combinado. É conhecida uma inibição da síntese das prostaglandinas (PG) com base na interação com diferentes ciclooxigenases (COX), o que resulta em alterações no metabolismo do ácido araquidónico. Além da inibição periférica da síntese das PG, foram presumidas e documentadas atividades centrais. Não obstante, a imagem do modo de ação permanece incompleta até hoje.

As indicações atuais para o metamizol (como ingrediente único) incluem dor aguda grave após traumatismo ou cirurgia, cólicas dolorosas, dor tumoral, outras dores agudas ou crónicas, se forem contra-indicadas outras medidas terapêuticas, e febre alta que não responde a outras medidas.

O metamizol tem sido associado a agranulocitose e a choque anafilático. Embora os medicamentos que contêm metamizol tenham sido retirados do mercado em vários países europeus e também nos EUA devido ao risco de agranulocitose, em outros países, tais como a Alemanha, a Espanha e a Polónia, o metamizol é utilizado com frequência.

Com base nos dados avaliados, o Comité recomendou uma dose única parentérica de 500-1000 mg em adultos e adolescentes com 15 ou mais anos de idade. É possível administrar uma dose única até 4 vezes por dia, em intervalos de 6–8 horas, levando a uma dose diária máxima de 4000 mg. No entanto, é apropriado permitir, se necessário, uma dose única parentérica de 2500 mg de metamizol e uma dose diária máxima de 5000 mg de metamizol.

A dose oral única recomendada em adultos e adolescentes com 15 ou mais anos de idade também é de 500 a 1000 mg. É possível tomar uma dose única até 4 vezes por dia, em intervalos de 6–8 horas, levando a uma dose diária máxima de 4000 mg.

Em crianças e adolescentes até aos 14 anos de idade, recomenda-se uma dose única de 8–16 mg de metamizol por kg de peso corporal. Esta dose única pode ser administrada até 4 vezes por dia, em intervalos de 6–8 horas. Estão disponíveis formulações adequadas à idade (gotas orais, solução injetável).

O CHMP observou ainda que dois estudos recentes demonstraram que doses intravenosas únicas de metamizol utilizadas na prevenção ou no tratamento da dor pós-operatória foram seguras em mais de 400 crianças com menos de 1 ano de idade (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). Assim, podem ser evitadas injeções intramusculares mais invasivas, uma vez que a administração intravenosa é considerada uma opção alternativa adequada. Além disso, não se considera justificada a rejeição geral da utilização do metamizol para administração em crianças com menos de 3 meses de idade com base no facto de não terem surgido preocupações especiais nos estudos que incluíram doentes nesta faixa etária.

Não estavam disponíveis dados que sustentassem uma alteração nas recomendações posológicas para as formulações em supositório administradas em doses de 100 mg e 200 mg, bem como para os medicamentos de associação. Estes medicamentos não estão amplamente autorizados na União Europeia, pelo que a disponibilidade de dados é limitada.

No que se refere à gravidez e ao aleitamento, embora os dados sejam limitados, não há evidência de efeitos teratogénicos ou embriotóxicos do metamizol quando utilizado durante o 1.º trimestre. No entanto, há evidência de fetotoxicidade em termos de compromisso renal fetal e constrição do canal arterial quando utilizado no terceiro trimestre, pelo que o Comité considerou que o metamizol deve ser contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

O Comité observou igualmente que os metabolitos do metamizol passam para o leite materno em quantidades consideráveis e, por conseguinte, recomendou que se evite a utilização repetida do metamizol durante a amamentação. Em caso de uma administração única de metamizol, o leite materno deve ser descartado durante um período de 48 horas antes de se retomar a amamentação.

¹ Fieler M et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Dec; 32(12):839-43.

² Sumpelmann R et al. Metamizole for Postoperative Pain Therapy in Infants Younger than 1 Year. *European Journal of Pediatric Surgery.* 2017, Vol. 27, 3, pp. 269-273.

Fundamentos para o parecer do CHMP

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) teve em consideração o procedimento nos termos no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm metamizol.
- O Comité considerou as divergências identificadas na informação dos medicamentos que contêm metamizol, relacionadas com a dose diária máxima e com a utilização de metamizol durante a gravidez e a amamentação.
- O Comité analisou a totalidade dos dados apresentados relativamente à dose diária máxima e à utilização do metamizol durante a gravidez e a amamentação.
- O Comité considerou que as recomendações posológicas dos medicamentos que contêm metamizol devem ser harmonizadas. O Comité considerou igualmente que os medicamentos que contêm metamizol devem ser contraindicados durante o terceiro trimestre de gravidez devido aos riscos de compromisso renal fetal e constrição do canal arterial.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metamizol permanece inalterada, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm metamizol.