

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

En el marco de una solicitud de información no urgente (NUI), se investigaron la dosis máxima diaria y las contraindicaciones en el embarazo y la lactancia para todos los productos que contienen metamizol autorizados en la Unión Europea (UE). Como resultado de esta investigación, se observó que la dosis máxima diaria de metamizol reflejada en la información sobre el producto de los diferentes medicamentos varía entre 1,5 y 6 g. También se observaron discrepancias en lo que respecta a la contraindicación durante el embarazo y la lactancia. El principio activo está contraindicado durante el embarazo y la lactancia en algunos Estados miembros, mientras que en otros solo está contraindicado en el tercer trimestre de la gestación y durante la lactancia; además, en algunos Estados miembros está contraindicado en el primer y el tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia.

Teniendo en cuenta los riesgos conocidos asociados al uso de metamizol, las diferencias en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen metamizol entre los Estados miembros de la UE suscitan preocupación. Polonia consideró que es conveniente para la Unión armonizar la información sobre la dosis máxima diaria y las contraindicaciones en el embarazo y la lactancia en la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen metamizol en la UE.

Por consiguiente, el 26 de abril de 2018, Polonia puso en marcha un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al CHMP que evaluara todos los datos disponibles sobre la dosis máxima diaria y las contraindicaciones durante el embarazo y la lactancia, y que emitiera un dictamen sobre la conveniencia de modificar las autorizaciones de comercialización pertinentes.

Resumen general de la evaluación científica

El principio activo metamizol (también denominado dipirona) es un analgésico, espasmolítico y antipirético de tipo pirazol no adictivo con un débil efecto antiinflamatorio. El metamizol se presenta en comprimidos (comprimidos recubiertos con película o dispersables), gotas orales, solución inyectable y supositorios. Está disponible como monocomponente, pero también en varios productos combinados.

El mecanismo de acción no se conoce del todo. Algunos datos indican que el metamizol y su metabolito principal, la 4-metil-amino-antipirina (MAA), pueden tener un mecanismo de acción central y periférico combinado. Se sabe que existe una inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG), basada en la interacción con diferentes ciclooxigenasas (COX), que produce cambios en el metabolismo del ácido araquidónico. Además de la inhibición periférica de la síntesis de PG, se supone y se ha documentado la existencia de actividad central. No obstante, la imagen del mecanismo de acción sigue siendo incompleta hasta el día de hoy.

Las indicaciones actuales del metamizol (como único componente) son dolor intenso agudo postraumático o postoperatorio, dolor de tipo cólico, dolor tumoral, otro dolor agudo o crónico, si están contraindicadas otras medidas terapéuticas, y fiebre alta que no responda a otras medidas.

El metamizol se ha asociado a agranulocitosis y shock anafiláctico. Aunque los medicamentos que contienen metamizol se retiraron en varios países europeos y también en Estados Unidos debido al riesgo de agranulocitosis, en otros países como España, Polonia y Alemania el metamizol se utiliza con frecuencia.

Basándose en los datos evaluados, el Comité recomendó una dosis única parenteral de 500-1 000 mg en adultos y adolescentes de 15 años o más. Puede tomarse una dosis única hasta 4 veces al día en intervalos de 6-8 horas, lo que supone una dosis máxima diaria de 4 000 mg. Sin embargo, es apropiado permitir, en caso necesario, una dosis única parenteral de 2 500 mg de metamizol y una dosis máxima diaria de 5 000 mg de metamizol.

La dosis única oral recomendada en adultos y adolescentes de 15 años o más también es de 500 a 1 000 mg. Se puede tomar una dosis única hasta 4 veces al día a intervalos de 6-8 horas, lo que corresponde a una dosis máxima diaria de 4 000 mg.

En niños y adolescentes de hasta 14 años, se recomienda una dosis única de 8–16 mg de metamizol por kg de peso corporal. Esta dosis única puede tomarse hasta 4 veces al día a intervalos de 6-8 horas. Se dispone de formulaciones adecuadas para la edad (gotas orales, solución inyectable).

El CHMP señaló además que en dos estudios recientes se demostró que las dosis intravenosas únicas de metamizol utilizadas para la prevención o el tratamiento del dolor postoperatorio fueron seguras en más de 400 lactantes menores de un año (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). Por tanto, podrían evitarse las inyecciones intramusculares más molestas, ya que la administración intravenosa se considera una opción alternativa adecuada. Además, el rechazo general de la administración de metamizol a lactantes menores de 3 meses no se considera justificado teniendo en cuenta que en los estudios en los que se incluyeron pacientes de este grupo de edad no se detectaron problemas concretos.

No se disponía de datos que respaldaran un cambio en las recomendaciones posológicas para las formulaciones en supositorios administradas en dosis de 100 y 200 mg, ni para los productos combinados. Estos productos no están autorizados en muchos países de la Unión Europea, por lo que hay pocos datos disponibles.

En lo que respecta al embarazo y la lactancia, aunque los datos son limitados, no hay indicios de efectos teratogénos ni embriotóxicos del metamizol cuando se utiliza durante el primer trimestre. Sin embargo, hay indicios de fetotoxicidad consistente en insuficiencia renal fetal y estrechamiento del conducto arterioso cuando se utiliza en el tercer trimestre, por lo que el Comité consideró que el metamizol debía estar contraindicado durante el tercer trimestre.

El Comité advirtió también que los metabolitos del metamizol pasan a la leche materna en cantidades considerables, por lo que recomendó evitar el uso repetido de metamizol durante la lactancia. En caso de una administración única de metamizol, debe desecharse la leche materna durante un periodo de 48 horas antes de que pueda reanudarse la lactancia.

Motivos para el dictamen del CHMP

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen metamizol.
- El Comité examinó las divergencias identificadas en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen metamizol, relacionadas con la dosis máxima diaria y el uso de metamizol durante el embarazo y la lactancia.
- El Comité analizó todos los datos presentados en relación con la dosis máxima diaria y el uso de metamizol durante el embarazo y la lactancia.
- El Comité consideró que se deben armonizar las recomendaciones posológicas para los medicamentos que contienen metamizol. El Comité consideró también que los medicamentos que contienen metamizol deben estar contraindicados en el tercer trimestre del embarazo debido al riesgo de insuficiencia renal fetal y estrechamiento del conducto arterioso.

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.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metamizol no ha cambiado, siempre que se lleven a cabo las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen metamizol.