

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)  
autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o metamizol, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre lesões hepáticas induzidas pelo medicamento provenientes de casos publicados, séries de casos e notificações espontâneas, incluindo alguns casos com causalidade provável e uma reintrodução positiva, e tendo em conta um mecanismo biológico plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o metamizol e a lesão hepática induzida pelo medicamento é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm metamizol deve ser alterada em conformidade.

Com base na revisão dos dados farmacocinéticos *in vitro/ex vivo*, dos relatórios de segurança de casos individuais e da literatura científica mundial, o PRAC concluiu igualmente que a evidência cumulativa ponderada é suficiente para sustentar a existência de um risco de interação farmacocinética do metamizol com os substratos do CYP2B6 e do CYP3A4 *via* indução enzimática. Por conseguinte, a interação com o bupropiom e a ciclosporina atualmente referida na informação do medicamento dos medicamentos que contêm metamizol deve ser alargada a outros substratos do CYP2B6 e do CYP3A4 com casos suficientemente documentados de níveis terapêuticos significativamente reduzidos e/ou ausência de eficácia.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao metamizol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) metamizol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm metamizol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)  
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento** (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

#### **Secção 4.4 do RCM**

Deve ser aditada uma advertência com a seguinte redação:

##### **Lesão hepática induzida pelo medicamento**

**Foram notificados casos de hepatite aguda com padrão predominantemente hepatocelular em doentes tratados com metamizol com início de alguns dias a poucos meses após a introdução do tratamento. Os sinais e sintomas incluem o aumento das enzimas hepáticas séricas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reacções de hipersensibilidade a medicamentos (por ex., erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhado por características de hepatite autoimune. A maioria dos doentes recuperou com a interrupção do tratamento com metamizol; no entanto, em casos isolados, foi notificada progressão para insuficiência hepática aguda requerendo transplante hepático.**

**O mecanismo da lesão hepática induzida pelo metamizol não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.**

**Os doentes devem ser instruídos a contactar o seu médico no caso de ocorrerem sintomas sugestivos de lesão hepática. Nestes doentes, o metamizol deve ser interrompido e a função hepática deve ser avaliada.**

**O metamizol não deve ser reintroduzido em doentes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com metamizol para o qual não foi determinada outra causa de lesão hepática.**

#### **Secção 4.8 do RCM**

Devem ser aditadas as seguintes reacções adversas na CSO «Afeções hepatobiliares», com uma frequência «desconhecida»:

**Lesão hepática induzida pelo medicamento incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (ver secção 4.4)**

#### **Folheto Informativo**

##### **Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar <nome de fantasia>**

Advertências e precauções

##### **Problemas no fígado**

**Foi notificada inflamação do fígado em doentes a tomar metamizol com sintomas que se desenvolveram entre alguns dias e poucos meses após o início do tratamento.**

**Pare de utilizar <nome de fantasia> e contacte o seu médico se tiver sintomas de problemas no fígado, tais como sensação de enjoo (náuseas ou vômitos), febre, sensação de cansaço, perda de apetite, urina de cor escura, fezes de cor clara, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, comichão, erupção cutânea ou dor na zona superior da barriga. O seu médico irá verificar o funcionamento do seu fígado.**

**Não deve tomar <nome de fantasia> se já tomou qualquer medicamento contendo metamizol e teve problemas no fígado.**

#### Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis

**Pare de utilizar <nome de fantasia> e contacte imediatamente um médico se sentir algum dos seguintes sintomas:**

**Sensação de enjoo (náuseas ou vômitos), febre, sensação de cansaço, perda de apetite, urina de cor escura, fezes de cor clara, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, comichão, erupção cutânea ou dor na zona superior da barriga. Estes sintomas podem ser sinais de lesão no fígado. Ver também a secção 2 «Advertências e precauções».**

*[Lista de efeitos indesejáveis]*

**Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**

**Inflamação do fígado, amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, aumento dos níveis sanguíneos das enzimas do fígado**

#### Secção 4.5

As interações devem ser alteradas como se segue:

##### **Indução farmacocinética das enzimas metabolizadoras:**

O metamizol **pode induzir as enzimas metabolizadoras, incluindo o CYP2B6 e o CYP3A4.**

**A coadministração de metamizol com bupropiom, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolímus ou sertralina,** pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas **destes medicamentos com uma potencial diminuição da eficácia clínica.** Assim, aconselha-se precaução quando o metamizol é administrado concomitantemente; **a resposta clínica e/ou os níveis do fármaco devem ser monitorizados conforme apropriado.**

~~Ø metamizol pode causar uma redução dos níveis séricos de ciclosporina; as concentrações de ciclosporina devem, portanto, ser monitorizadas quando o metamizol é administrado concomitantemente.~~

#### Folheto Informativo

##### **Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar <nome de fantasia>**

Outros medicamentos e <nome de fantasia>

- bupropiom, um medicamento utilizado no tratamento da depressão **ou utilizado como um auxiliar na cessação tabágica**
- **efavirenz, um medicamento utilizado no tratamento do VIH/SIDA**
- **metadona, um medicamento utilizado para tratar a dependência de drogas ilícitas (os chamados opioides)**
- **valproato, um medicamento utilizado no tratamento da epilepsia ou da perturbação bipolar**
- **tacrolímus, um medicamento utilizado para prevenir a rejeição de órgãos em doentes transplantados**
- **sertralina, um medicamento utilizado no tratamento da depressão.**

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação da presente posição

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| Adoção da posição do CMDh:   | Reunião do CMDh de novembro de 2020 |
| Transmissão às autoridades nacionais competentes das traduções dos anexos da posição:  | 27 de dezembro de 2020              |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 25 de fevereiro de 2021             |