

Anexo II

Conclusões científicas

[Se o RCM e o folheto informativo atuais incluírem as informações correspondentes em quaisquer outras secções, devem ser suprimidas, a fim de evitar informações repetidas.]

Conclusões científicas

Casos de agranulocitose e neutropenia grave continuaram a ser notificados na Finlândia com o único medicamento contendo metamizol autorizado neste Estado-Membro (Litalgin (metamizol/pitofenona)), apesar das medidas adicionais de minimização do risco introduzidas em 2017 e reforçadas em 2021. Esta preocupação de segurança grave, no contexto da falta de eficácia das medidas de minimização dos riscos em vigor na Finlândia e da dificuldade em identificar medidas de minimização dos riscos adicionais suscetíveis de serem eficazes, bem como da relevância desta questão para todos os medicamentos que contêm metamizol, levou a autoridade nacional competente finlandesa (Fimea) a manifestar preocupações sobre a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metamizol.

Além disso, com base nos casos notificados após 2021, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) de Litalgin considerou que o risco de agranulocitose associado ao medicamento era superior ao seu benefício e tomou medidas para retirar a sua Autorização de Introdução no Mercado.

Em 05 de junho de 2024, a autoridade nacional competente finlandesa (Fimea) desencadeou um procedimento urgente da União nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metamizol e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 05 de setembro de 2024, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O metamizol é um derivado da pirazolona (código anatómico químico terapêutico [ATC]: N02BB02), com propriedades analgésicas, antipiréticas e espasmolíticas. Os medicamentos que contêm metamizol estão autorizados em vários Estados-Membros na UE e indicados para a dor aguda e crónica grave, bem como para a febre que não responde a outros tratamentos.

Na Finlândia, na sequência de um número crescente de casos de agranulocitose e neutropenia grave notificados ao registo finlandês de reações adversas medicamentosas (RAM) entre 2011 e 2015 (20 notificações, das quais 2 fatais), Fimea restringiu a utilização de Litalgin ao período mais curto necessário e levou a uma monitorização semanal por hemogramas em caso de tratamento superior a uma semana. Além disso, foram solicitadas medidas adicionais de minimização dos riscos a nível nacional para prevenir o risco de agranulocitose em doentes finlandeses (implementadas em 2017: descontinuação de embalagens de 100 comprimidos, cartão de alerta do doente, carta de comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC), alterações na informação do medicamento). Apesar da implementação destas medidas adicionais de minimização do risco, foram notificados novos casos de agranulocitose e neutropenia grave (12 notificações, das quais 2 necessitaram de cuidados intensivos, incluindo intubação, e 8 doentes foram hospitalizados para tratamento). Por conseguinte, as medidas nacionais foram reforçadas em 2021 (adição de advertências em caixa nas embalagens exteriores, resumo das características do medicamento (RCM) e folheto informativo (FI), divulgação de uma carta da DHPC e adição de informações sobre este risco no cartão de alerta do doente). Desde a implementação, em 2021, das medidas adicionais reforçadas acima mencionadas, foram notificados 7 casos de agranulocitose e neutropenia grave na Finlândia, dos quais 1 foi fatal, 1 conduziu a lesões permanentes, 1 doente necessitou de cuidados intensivos e 4 doentes foram hospitalizados para tratamento. Com base nestes novos casos, o titular da AIM de Litalgin (metamizol/pitofenona)

considerou que o risco de agranulocitose associado a este medicamento é superior ao seu benefício e tomou medidas para retirar a Autorização de Introdução no Mercado.

Tendo em conta a falta de eficácia das medidas de minimização dos riscos em vigor na Finlândia para Litalgin e a dificuldade de identificar medidas de minimização dos riscos adicionais suscetíveis de serem eficazes, a Fimea desencadeou assim a presente revisão, a fim de investigar mais aprofundadamente as preocupações supracitadas e o seu impacto na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metamizol.

O PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis em relação ao risco de agranulocitose dos medicamentos que contêm metamizol. Isto incluiu respostas submetidas pelos titulares das AIM, dados do EudraVigilance, literatura científica, as opiniões expressas por um grupo de peritos independentes (grupo de peritos ad hoc (AHEG)), observações das partes interessadas e intervenção escrita recebida de um terceiro.

O PRAC considerou que os dados disponibilizados no contexto deste procedimento de consulta não questionam a eficácia estabelecida dos medicamentos que contêm metamizol. No que diz respeito ao risco de agranulocitose associado a medicamentos que contêm metamizol, não existe qualquer alteração na natureza e magnitude conhecidas do risco, com exceção do tempo até ao início do tratamento (TTO). Com base nos dados disponíveis revistos, o risco continua a ser considerado raro, embora se observe que as incidências notificadas variam amplamente entre diferentes fontes, bem como em termos geográficos. A raridade da agranulocitose induzida pelo metamizol (MIA) foi confirmada nos pontos de vista partilhados pelo AHEG e pelas partes interessadas consultadas. As partes interessadas indicaram que, de um modo geral, existe uma vasta experiência com medicamentos que contêm metamizol (em consonância com a exposição dos doentes), mas apenas uma experiência limitada com esta reação adversa. No entanto, durante a revisão, tornou-se claro que a agranulocitose pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento e pouco tempo depois, contrariamente ao pressuposto anterior de que o risco é principalmente aumentado após uma semana de exposição ou no tratamento a longo prazo refletido na informação do medicamento de alguns medicamentos que contêm metamizol.

Globalmente, os dados revistos indicam que a MIA ocorre num curto TTO (mediana de 7-14 dias), aparecendo na primeira semana de tratamento em pelo menos 30-50 % dos casos analisados. Observou-se uma diminuição gradual do número de casos ao longo do tempo. Foram observados TTO mais longos em indivíduos que receberam metamizol no ambiente ambulatorio em comparação com o internamento. No entanto, a estimativa precisa da latência pode ser inexata devido ao potencial diagnóstico tardio da agranulocitose e à incerteza na determinação dos TTO em casos de administração intermitente. Além disso, a reexposição dos doentes ao metamizol foi associada a TTO mais curtos de agranulocitose. No entanto, uma proporção considerável de casos com latências muito curtas foram notificados sem utilização prévia documentada de metamizol. Não estão disponíveis dados adequados para comparar as estimativas de risco do uso a curto prazo comparativamente ao uso a longo prazo ou para caracterizar as alterações dos riscos ao longo do tempo. A análise do curso temporal da reação também revelou que as latências mais longas podem resultar do atraso do diagnóstico devido à falta de procura de assistência médica atempada e estão associadas a piores resultados para o doente. Observou-se igualmente que a reação adversa podia ocorrer após episódios sem acontecimentos de utilização de metamizol, o que apoia o mecanismo presumido de agranulocitose imunomediada em que exposições anteriores poderiam sensibilizar os doentes e conduzir a um início rápido de acontecimentos durante exposições adicionais. Além disso, a MIA pode ser detetada algum tempo após a descontinuação do tratamento, o que pode ser explicado pela farmacocinética dos metabolitos potencialmente responsáveis pela reação, pelo atraso da resposta imunitária dirigida contra granulócitos, por um período assintomático até ao aparecimento dos sintomas de infeção ou por atrasos na procura de cuidados médicos. Em conclusão, com base nos

dados revistos, a MIA é considerada uma reação idiossincrática não dependente da dose, que pode ocorrer em qualquer momento do tratamento e mesmo logo após a descontinuação do tratamento. O PRAC observou que as informações existentes fornecidas na informação do medicamento de alguns medicamentos que contêm metamizol indicam que o risco aumenta após uma semana de tratamento ou de utilização a longo prazo, o que não é fundamentado pelos elementos de prova revistos. O PRAC considerou que esta informação deve ser eliminada de acordo com o conhecimento atual.

Em termos de fatores de risco, existe uma falta de análise científica multifatorial que aponta para fatores de risco independentes relativamente à agranulocitose relacionada com a utilização de metamizol. Além disso, a revisão não pôde confirmar nem refutar os pressupostos de diferenças étnicas na suscetibilidade ou o papel das infeções subjacentes em resultados mais graves.

No entanto, o PRAC pôde identificar doentes com mau prognóstico de MIA. Conforme descrito acima, presume-se que a MIA seja uma reação imunomediada, caracterizada pela destruição dos neutrófilos circulantes através de anticorpos dependentes ou induzidos pelo fármaco ou por células T ativadas. As reações imunomediadas são mais graves e desenvolvem-se mais rapidamente após a reexposição, pelo que a agranulocitose anterior causada pelo metamizol e substâncias semelhantes como pirazonas (por exemplo, fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona) ou pirazolidinas (por exemplo, fenilbutazona, oxifenbutazona) na história clínica coloca estes doentes num nível de risco inaceitável se forem posteriormente utilizados medicamentos que contêm metamizol. Do mesmo modo, se a agranulocitose ocorrer em doentes com uma função da medula óssea já afetada ou com doenças do sistema hematopoiético, estes doentes correm um risco mais elevado de agranulocitose mais grave e, conseqüentemente, de piores resultados. Em geral, os doentes com insuficiência da função da medula óssea ou doenças do sistema hematopoiético foram excluídos dos estudos devido ao potencial risco mais elevado de resultados mais graves da agranulocitose e, conseqüentemente, dos estudos pós-comercialização. O PRAC, embora tenha registado que já existem contraindicações semelhantes para alguns medicamentos contendo metamizol, concluiu que as contraindicações para doentes com agranulocitose causada por metamizol ou substâncias semelhantes no historial médico ou com insuficiência da medula óssea ou doenças do sistema hematopoiético devem ser adicionadas à informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm metamizol.

Os atrasos na procura de assistência médica na sequência do aparecimento dos sintomas aumentam a duração da neutropenia e a probabilidade de complicações graves de MIA. Por conseguinte, é fundamental que os profissionais de saúde e os doentes estejam cientes dos primeiros sintomas sugestivos de agranulocitose (por exemplo, febre, arrepios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal), da importância da interrupção imediata do tratamento no caso de tais sintomas emergirem e da necessidade de assistência médica o mais rapidamente possível e sem demora. Se o metamizol for tomado para a febre, que também pode ser um sintoma de uma agranulocitose emergente, a febre persistente ou recorrente pode ser mal interpretada como sendo um sintoma da doença tratada e a agranulocitose pode passar despercebida. Do mesmo modo, alguns sintomas sugestivos de agranulocitose também podem ser ocultados em doentes que recebem terapia com antibióticos. Deve chamar-se a atenção dos doentes para estarem vigilantes a situações em que os sintomas possam ser ocultados ou erroneamente associados à doença tratada.

A importância de efetuar uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo um hemograma diferencial) em doentes que apresentem sintomas sugestivos de agranulocitose deve ser realçada para os profissionais de saúde. Com base na análise dos dados, o PRAC concluiu que, embora os hemogramas sejam essenciais para confirmar casos suspeitos de MIA, não existem provas que sustentem a eficácia das recomendações existentes para a monitorização regular por hemogramas em doentes que tomam metamizol com o objetivo de detetar precocemente a agranulocitose para reduzir o risco de complicações da MIA. A monitorização de rotina atualmente em vigor, principalmente nos

doentes que tomam metamizol a longo prazo, poderá não ser capaz de detetar adequadamente os casos. Tal deve-se à curta latência numa proporção considerável de casos, à diminuição acentuada da contagem de neutrófilos e ao início abrupto da MIA observada. A falta de apoio para esta medida deve ser considerada juntamente com a raridade descrita da agranulocitose e em associação com exposição significativa do doente a medicamentos que contêm metamizol. Além disso, a falta de evidências para a eficácia da monitorização de rotina por hemogramas foi igualmente confirmada por alguns grupos de partes interessadas que forneceram contributos, e pelo AHEG, que salientou a falta de dados científicos claros para apoiar essa recomendação e mencionou o ónus que a monitorização de rotina dos doentes e dos sistemas de saúde pode impor. Por conseguinte, o PRAC concluiu que a informação do medicamento deve ser atualizada para remover qualquer referência à monitorização regular por hemogramas dos doentes sob tratamento com medicamentos que contêm metamizol, conforme adequado.

O PRAC observou que existem diferenças a nível nacional relativamente às medidas já em vigor para minimizar a MIA. Reconhece-se que estas diferenças podem ser um reflexo das diferenças entre os sistemas nacionais de saúde, que são, em princípio, uma prerrogativa dos Estados-Membros. Embora tenham sido discutidas medidas adicionais de minimização do risco durante a revisão, o PRAC considerou que o reconhecimento precoce dos sintomas e a interrupção do tratamento após a sua ocorrência são críticos para minimizar o risco de complicações da agranulocitose associadas à utilização de medicamentos que contêm metamizol. Esta necessidade foi apoiada pelas partes interessadas que apresentaram as suas opiniões, bem como pelos peritos do AHEG consultados durante o procedimento. Por conseguinte, o PRAC recomendou as alterações à informação do medicamento para transmitir mensagens atualizadas em consonância com os conhecimentos atuais para facilitar o reconhecimento e o diagnóstico rápidos da MIA. Para apoiar a sensibilização dos profissionais de saúde, foi também acordada uma DHPC, juntamente com o seu plano de comunicação.

Tendo em conta o que precede, o Comité considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metamizol nas suas indicações autorizadas permanece favorável, sob reserva das alterações recomendadas à informação do medicamento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC considerou o procedimento previsto no artigo 107.^o-I da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm metamizol.
- O PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis em relação ao risco de agranulocitose dos medicamentos que contêm metamizol. Isto incluiu as respostas submetidas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM), os dados do EudraVigilance, a literatura científica, as opiniões expressas por um grupo de peritos independentes, as observações das partes interessadas e a intervenção escrita recebida de um terceiro.
- O PRAC observou a eficácia estabelecida dos medicamentos que contêm metamizol nas suas indicações aprovadas.
- O PRAC considerou, com base no conhecimento atual do risco estabelecido de agranulocitose após a revisão, que o reconhecimento precoce dos sintomas sugestivos de agranulocitose, a interrupção do tratamento do metamizol e a realização de testes clínicos imediatos são críticos para minimizar o risco de complicações da agranulocitose induzida por metamizol.
- Por conseguinte, o PRAC concluiu que as advertências existentes na informação do medicamento dos medicamentos que contêm metamizol necessitavam de ser atualizadas em

consonância com os conhecimentos atuais para facilitar o rápido reconhecimento e diagnóstico da agranulocitose induzida pelo metamizol.

- Com base nos dados revistos, o PRAC concluiu que não existem evidências que apoiem a eficácia das recomendações existentes para a monitorização regular por hemogramas em doentes para reduzir o risco de complicações de agranulocitose induzida pelo metamizol. A agranulocitose induzida pelo metamizol não depende da dose e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento e pouco depois da interrupção do tratamento. Deve ser efetuada uma monitorização por hemogramas em casos suspeitos de agranulocitose. Por conseguinte, o PRAC concluiu que a informação do medicamento deve ser atualizada para eliminar as referências à monitorização regular por hemogramas dos doentes.
- O PRAC também observou preocupações sobre a utilização de medicamentos que contêm metamizol em doentes com agranulocitose causada por metamizol (ou outras pirazolonas ou pirazolidinas) na sua história clínica, ou em doentes com insuficiência existente da medula óssea ou doenças do sistema hematopoiético, uma vez que estes doentes apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de agranulocitose. O PRAC concluiu que as contraindicações nestes grupos de doentes devem ser refletidas na informação do medicamento dos medicamentos que contêm metamizol.

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

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

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm metamizol permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento acima descritas.

Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm metamizol.