

Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	+pharma Arzneimittel Gmbh	Metamizol +pharma	Metamizol	1000mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	G.L. Pharma Gmbh	Metagelan	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Áustria	G.L. Pharma Gmbh	Metagelan	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	G.L. Pharma Gmbh	Metagelan	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Áustria	G.L. Pharma Gmbh	Metagelan	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Genericon Pharma Gesellschaft M.B.H.	Novakut	Metamizol	1000mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Hcs Bvba	Metamizol Hcs	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Kalceks	Metamizol Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Áustria	Opella Healthcare Austria Gmbh	Novalgin	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Áustria	Opella Healthcare Austria Gmbh	Novalgin	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Opella Healthcare Austria Gmbh	Novalgin	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Bélgica	Opella Healthcare Belgium (Handelsnaam Sanofi Belgium)	Novalgine	Metamizol	1000mg/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Bélgica	Opella Healthcare Belgium (Handelsnaam Sanofi Belgium)	Novalgine I.M./I.V.	Metamizol	1000mg/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Bélgica	Opella Healthcare Belgium (Handelsnaam Sanofi Belgium)	Novalgine	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Opella Healthcare Belgium (Handelsnaam Sanofi Belgium)	Novalgine	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Bulgária	Adipharm Ead	Аналгин Макс	Metamizol	1000mg	Pó efervescente	Via oral
Bulgária	Adipharm Ead	Фрешалгин	Metamizol	500mg	Pó efervescente	Via oral
Bulgária	Adipharm Ead	Спазмоблок Д	Metamizol, pitofenona	500mg/ml, 5mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Bulgária	Adipharm Ead	Бенлек Экспрес	Metamizol, tiamina, cafeína	500mg, 37.61mg, 50mg	Pó para solução oral	Via oral
Bulgária	Adipharm Ead	Дро Спаз Комплекс	Drotaverina, metamizol, cafeína	40mg, 400mg, 60mg	Pó para solução oral em saqueta	Via oral
Bulgária	Adipharm Ead	Спазмоблок	Metamizol, pitofenona	500mg, 5mg	Pó para solução oral em saqueta	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Adipharm Ead	Бенлек	Tiamina, metamizol, cafeína	38.75mg, 500mg, 50mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Adipharm Ead	Спазмоблок	Pitofenona, fenepiverínio, metamizol	5mg, 0.1mg, 500mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Adipharm Ead	Фрешалгин	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Bausch Health Ireland Limited	Амизолмет	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Bulgária	Chemax Pharma Ltd	Диалгин	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Bulgária	Chemax Pharma Ltd	Диалгин За Деца	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Bulgária	Chemax Pharma Ltd	Диалгин	Metamizol	1000mg	Pó para solução oral	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Chemax Pharma Ltd	Диалгин	Metamizol	500mg	Pó para solução oral	Via oral
Bulgária	Chemax Pharma Ltd	Диалгин Джуниор	Metamizol	250mg	Pó para solução oral	Via oral
Bulgária	Chemax Pharma Ltd	Диалгин Експрес	Metamizol, cafeína	500mg, 50mg	Pó para solução oral	Via oral
Bulgária	Danhson-Bg	Омалгин	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Via intramuscular
Bulgária	Danhson-Bg	Спазмофарм	Pitofenona, fenepiverínio, metamizol	4mg/2ml ,0.04mg/2ml, 1000mg/2ml	Solução injetável	Via intramuscular
Bulgária	Danhson-Bg	Омалгин Форте	Tiamina, metamizol, cafeína	38.75mg, 500mg, 50mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Danhson-Bg	Омалгин	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Danhson-Bg	Мигренол	Metamizol, paracetamol, fenobarbital, caféina, codeína	150mg, 300mg, 15mg, 50mg, 10mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Danhson-Bg	Омалгин	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Generica Ood	Генералгин	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Hexal Ag	Hexalgin	Metamizol	500mg	Solução oral	Via oral
Bulgária	Inbiotech Ltd	Ангетоп	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Kalceks	Метамизол Калцекс	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Bulgária	Kupro94	Меалгин	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Sandoz Pharmaceuticals D.D.	Хексалгин За Деца	Metamizol	500mg	Solução oral	Via oral
Bulgária	Sopharma Ad	Спазмалгон	Pitofenona, fenepiverínio, metamizol	4mg/2ml, 0.04mg/2ml, 1000mg/2ml	Solução injetável	Via intramuscular
Bulgária	Sopharma Ad	Аналгин	Metamizol	1000mg/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Bulgária	Sopharma Ad	Аналгин Хин	Metamizol	250mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Sopharma Ad	Темпалгин	Metamizol, triacetona	500mg,20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Sopharma Ad	Аналгин	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Bulgária	Sopharma Ad	Аналгин За Деца	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Sopharma Ad	Аналгин	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Sopharma Ad	Паракофдал	Metamizol, paracetamol, cafeína, codeína	300mg, 200mg, 30mg, 20mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Teva Pharma Ead	Беналгин Репид	Metamizol, tiamina, cafeína	500mg, 37.61mg, 50mg	Pó para solução oral	Via oral
Bulgária	Teva Pharma Ead	Беналгин	Tiamina, metamizol, cafeína	38.75mg, 500mg, 50mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Teva Pharma Ead	Проалгин	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Teva Pharma Ead	Седалгин-Нео	Metamizol, paracetamol, fenobarbital, cafeína, codeína	150mg, 300mg, 15mg, 50mg, 10mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Teva Pharma Ead	Спазмалгон	Pitofenona, fenepiverínio, metamizol	5mg, 0.1mg, 500mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Croácia	Alkaloid D.O.O.	Alkagin	Metamizol	0.5g/ml	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa
Croácia	Bausch Health Ireland Limited	Metamizolnatrij Hidrat Bausch Health	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Pliva Hrvatska D.O.O.	Analgin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
República Checa	Auxilto Healthcare S.R.O.	Metamizol Auxilto	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Bausch Health Ireland Limited	Emitazem	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Bb Pharma A.S.	Analgin	Pitofenona, fenepiverínio, metamizol	2mg/ml, 0.02mg/ml, 500mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
República Checa	Kalceks	Metamizole Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	Krka, D.D., Novo Mesto	Algominol	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Medreg S.R.O.	Metamizol Medreg	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
República Checa	Noridem Enterprises Ltd	Metamizole Noridem	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa
República Checa	Opella Healthcare Czech S.R.O	Novalgin	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
República Checa	Opella Healthcare Czech S.R.O	Novalgin	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Stada Arzneimittel Ag	Metamizol Stada	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
República Checa	Stada Arzneimittel Ag	Metamizol Stada	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	Teva B.V	Metamizol Teva	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
República Checa	Teva Czech Industries S.R.O	Algifen Neo	Metamizol, pitofenona	500mg/ml, 5mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
República Checa	Zentiva, K.S.	Afexil	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
República Checa	Zentiva, K.S.	Afexil	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Zentiva, K.S.	Algifen	Metamizol, pitofenona, fempiverínio	527mg, 5.25mg, 0.1mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	1 A Pharma Gmbh	Novaminsulfon 500	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	1 A Pharma Gmbh	Novaminsulfon Tropfen	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	A. Nattermann & Cie. GmbH	Novalgin	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	A. Nattermann & Cie. GmbH	Novalgin	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	A. Nattermann & Cie. GmbH	Novalgin Tropfen	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	A. Nattermann & Cie. GmbH	Novalgin	Metamizol	50mg/ml	Xarope	Via oral
Alemanha	A. Nattermann & Cie. GmbH	Novalgin	Metamizol	0.3g	Supositório	Via retal
Alemanha	A. Nattermann & Cie. GmbH	Novalgin	Metamizol	1g	Supositório	Via retal
Alemanha	A. Nattermann & Cie. GmbH	Novalgin Für Erwachsene	Metamizol	1g	Supositório	Via retal

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	A. Nattermann & Cie. GmbH	Novalgin Für Kinder	Metamizol	0.3g	Supositório	Via retal
Alemanha	Abanta Pharma GmbH	Analgin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Abz-Pharma GmbH	Novaminsulfon	Metamizol	50g/100ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Abz-Pharma GmbH	Metamizole Abz	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Aliud Pharma GmbH	Metamizol Al	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Aristo Pharma GmbH (Art 57)	Metamizol Aristo	Metamizol	1000mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Aristo Pharma GmbH (Art 57)	Metamizol Aristo	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Metamizol Aristo	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Berlin-Chemie Ag	Berlosin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Berlin-Chemie Ag	Berlosin	Metamizol	1000mg	Supositório	Via retal
Alemanha	Carinopharm Gmbh	Analgin Ampullen	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	Hameln Pharma Gmbh	Metamizol Hameln	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	Heumann Pharma Gmbh & Co. Generica Kg	Metamizol Heumann	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Heumann Pharma Gmbh & Co. Generica Kg	Metamizol Heumann	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Hexal Ag	Metamizol Hexal	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	Hexal Ag	Metamizol Hexal	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Hexal Ag	Metamizol Hexal	Metamizol	500mg/ml	Solução oral	Via oral
Alemanha	Kalceks	Metamizol Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	Ratiopharm Gmbh	Novaminsulfon	Metamizol	1g/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	Ratiopharm Gmbh	Novaminsulfon- Ratiopharm	Metamizol	2500mg/5ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	Ratiopharm Gmbh	Novaminsulfon	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Ratiopharm Gmbh	Metamizol Ratiopharm	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Ratiopharm Gmbh	Novaminsulfon	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Stada Arzneimittel Ag	Metamizol Stada	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Stadapharm Gmbh	Metamizol Stada	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Tad Pharma Gmbh	Metamizol Tad	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	Winthrop Arzneimittel Gmbh	Novaminsulfon Injekt Lichtenstein	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Alemanha	Winthrop Arzneimittel Gmbh	Novaminsulfon Lichtenstein	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Winthrop Arzneimittel GmbH	Novaminsulfon Lichtenstein	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Alemanha	Winthrop Arzneimittel GmbH	Novaminsulfon Lichtenstein	Metamizol	1g	Supositório	Via retal
Alemanha	Zentiva Pharma GmbH	Metamizol Zentiva	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Zentiva Pharma GmbH	Metamizol Zentiva	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Hungria	Gedeon Richter Plc.	Flamborin	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Hungria	Gedeon Richter Plc.	Flamborin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Goodwill Pharma Nyrt.	Metapyrin	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Kalceks	Metamizole Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Hungria	Magnapharm Hungary Kft	Algozone	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Meditop Pharmaceutical Co. Ltd.	Metamizol Meditop	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Meditop Pharmaceutical Co. Ltd.	Nodoryl	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Meditop Pharmaceutical Co. Ltd.	Nodoryl Complex	Drotaverina, metamizol, cafeína	20mg, 200mg, 30mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Meditop Pharmaceutical Co. Ltd.	Nodoryl Complex	Drotaverina, metamizol, cafeína	40mg, 400mg, 60mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Meditop Pharmaceutical Co. Ltd.	Nodoryl Dolo	Metamizol	250mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Meditop Pharmaceutical Co. Ltd.	Nodoryl Forte	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Naturland Magyarország Kft.	Analgetica Fono Viii.	Metamizol, cafeína	450mg, 50mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Naturland Magyarország Kft.	Analgeticum Fono Vii.	Metamizol, cafeína	0.5g, 0.05g	Supositório	Via retal
Hungria	Naturland Magyarország Kft.	Analgeticum Forte Fono Vii.	Metamizol, cafeína, codeína	0.9g, 0.05g, 0.02873g	Supositório	Via retal
Hungria	Naturland Magyarország Kft.	Noraminophenazo ni Fono Vii. Naturland	Metamizol	100mg	Supositório	Via retal
Hungria	Naturland Magyarország Kft.	Noraminophenazo ni Fono Vii. Naturland	Metamizol	200mg	Supositório	Via retal
Hungria	Noridem Enterprises Ltd	Metamizol Noridem	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Opella Healthcare Commercial Kft.	Algopyrin	Metamizol	1g/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Hungria	Opella Healthcare Commercial Kft.	Algopyrin Neo	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Opella Healthcare Commercial Kft.	Algopyrin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Opella Healthcare Commercial Kft.	Quarelin	Drotaverina, metamizol, cafeína	40mg, 400mg, 60mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Pannonpharma Kft.	Panalgorin	Metamizol	1g/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Hungria	Pannonpharma Kft.	Panalgorin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Parma Produkt Kft	Analgetica Fono VIII.	Metamizol, cafeína	450mg, 50mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Parma Produkt Kft	Analgeticum Fono Viii	Metamizol, cafeína	500mg, 50mg	Supositório	Via retal
Hungria	Parma Produkt Kft	Analgeticum Forte Fono Viii	Codeína, metamizol, cafeína	30mg, 900mg, 50mg	Supositório	Via retal
Hungria	Parma Produkt Kft	Metamizoli Fonoviii. Parma	Metamizol	100mg	Supositório	Via retal
Hungria	Parma Produkt Kft	Metamizoli Fonoviii. Parma	Metamizol	200mg	Supositório	Via retal
Hungria	Stada Arzneimittel Ag	Dolosped	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Stada Arzneimittel Ag	Metamizol Stada	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Teva Gyógyszergyár Zrt	Optalgin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Teva Gyógyszergyár Zrt	Optalgin Neo	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Pyralgina	Metamizol	1000mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Zentiva, K.S.	Nofeban	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Abc Farmaceutici S.P.A.	Metamizolo Sodico Abc	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Itália	Opella Healthcare Italy S.R.L.	Novalgina	Metamizol	1g/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Itália	Opella Healthcare Italy S.R.L.	Novalgina	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Itália	So.Se.Pharm S.R.L.	Piralgin	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Letónia	Actavis Group Ptc Ehf.	Spasmalgon	Pitofenona, fenepiverínio, metamizol	5mg, 0.1mg, 500mg	Comprimido	Via oral
Letónia	Kalceks	Metamizole Sodium Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Letónia	Sopharma Ad	Analgin	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Letónia	Sopharma Ad	Tempalgin	Metamizol, triacetonamina	500mg, 20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Sopharma Ad	Analgin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	Bausch Health Ireland Limited	Metamizole Sodium Bausch Health	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Lituânia	Kalceks	Metamizole Sodium Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Lituânia	Pharmaswiss Česká Republika S.R.O.	Analginas	Metamizol	1g/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Lituânia	Pharmaswiss Česká Republika S.R.O.	Analginas	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	Sopharma Ad	Analgin	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Lituânia	Sopharma Ad	Analgin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Opella Healthcare Belgium (Handelsnaam Sanofi Belgium)	Novalgine I.M./I.V.	Metamizol	1000mg/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Luxemburgo	Opella Healthcare Belgium (Handelsnaam Sanofi Belgium)	Novalgine	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Opella Healthcare Belgium (Handelsnaam Sanofi Belgium)	Novalgine	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Países Baixos	Allgen Pharmaceuticals & Generics Bv	Dolamizol	Metamizol	250mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Allgen Pharmaceuticals & Generics Bv	Dolamizol	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Kalceks	Metamizol Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Polónia	Adamed Pharma S.A.	Vemonis Intense	Drotaverina, metamizol, cafeína	40mg, 400mg, 60mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Adamed Pharma S.A.	Vemonis Ultra	Drotaverina, metamizol, cafeína	80mg, 400mg, 60mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Aristo Pharma Sp. Z O.O.	Axonalgin	Metamizol	1000mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Bausch Health Ireland Limited	Pyreoxing	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Bausch Health Ireland Limited	Pyreox	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Chemax Pharma Ltd	Dialginum	Metamizol	500mg	Pó para solução oral em saqueta	Via oral
Polónia	Chemax Pharma Ltd	Dialginum	Metamizol	1000mg	Pó para solução oral em saqueta	Via oral
Polónia	Dr. Max Pharma S.R.O.	Metamizol Dr. Max	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Fresenius Kabi Polska Sp. Z O.O.	Metamizole Kabi	Metamizol	1000mg	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Polónia	Kalceks	Metamizole Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Polónia	Promedo Pharma Products Gmbh	Metamizol Promedo	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Solinea Sp. Z O.O. Sp. K.	Benlek	Metamizol, tiamina, cafeína	500mg, 38.75mg, 50mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Sopharma Warszawa Sp. Z O.O.	Spasmalgon	Pitofenona, fenepiverínio, metamizol	2mg/ml, 0.02mg/ml, 500mg/ml	Solução injetável	Via intramuscular
Polónia	Sopharma Warszawa Sp. Z O.O.	Re-Algin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Sun-Farm Sp. Z.O.O.	Metamizol-Sf	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Polónia	Sun-Farm Sp. Z.O.O.	Pyretolek	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Wrocławskie Zakłady Zielarskie "herbapol" S.A.	Scopolan Compositum	Metamizol, hioscina	250mg, 10mg	Comprimido revestido	Via oral
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Pyralgin	Metamizol	1g/2ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Pyralgina Max	Metamizol	1000mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Pyralgina Plus	Drotaverina, metamizol, cafeína	40mg, 400mg, 60mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Pyralgina Ból I Gorączka	Metamizol	500mg	Granulado para solução oral	Via oral
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Pyralgin	Metamizol	25mg	Gotas orais, solução	Via oral
Polónia	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Pyralgina	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Zentiva, K.S.	Pixalzina	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Metamizol Aristo	Metamizol	1000mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.	Nolotil	Metamizol	2000mg/5ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Portugal	Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.	Nolotil	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Faes Farma Portugal, S.A.	Metamizol Vitória	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.	Metamizol Basi	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Portugal	Sidefarma - Sociedade Industrial De Expansão Farmacêutica, S.A.	Dolocalma	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Towa Pharmaceutical S.A.	Metamizol Magnésico Tolife	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Roménia	Antibiotice Sa	Novocalmin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	Antibiotice Sa	Piafen	Pitofenona, metamizol, fenpipramida	5mg, 500mg, 0.1mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Antibiotice Sa	Novocalmin	Metamizol	300mg	Supositório	Via retal
Roménia	Arena Group S.A	Sintocalmin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Bioeel Manufacturing S.R.L.	Alvotor	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Roménia	Chemax Pharma Ltd	Algostop	Metamizol	1000mg	Pó para solução oral em saqueta	Via oral
Roménia	Chemax Pharma Ltd	Algostop	Metamizol	500mg	Pó para solução oral em saqueta	Via oral
Roménia	Farmacom Sa	Metamizol	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	Gemax Pharma S.R.O.	Metamizol Gemax Pharma	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Kalceks	Metamizol Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Roménia	Labormed Pharma S.A.	Algozone	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Laropharm Srl	Alindor	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Opella Healthcare Romania Srl	Quarelin	Drotaverina, metamizol, cafeína	40mg, 400mg, 60mg	Comprimido	Via oral
Roménia	S.C. Sanosan S.R.L.	Metamizol Sodic Sanosan	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Roménia	S.C. Santa S.A.	Algiotop	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	Sc Centrofarm Sa	Centralgin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Sc Sintofarm Sa	Centralgin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Sopharma Ad	Metamizol Sodic Sopharma	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Roménia	Stada Arzneimittel Ag	Locamin	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Roménia	Tis Farmaceutic Sa	Tisalgin	Metamizol	300mg	Supositório	Via retal
Roménia	Zentiva S.A.	Algifen	Metamizol, pitofenona, fempiverínio	2.5g/5ml, 0.01g/5ml, 0g/5ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Roménia	Zentiva S.A.	Algocalmin	Metamizol	0.525g/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	Zentiva S.A.	Algifen	Metamizol, pitofenona, fempiverínio	500mg, 5mg, 0.1mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Zentiva S.A.	Algocalmin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Zentiva, K.S.	Algocalmin	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	Zentiva, K.S.	Algocalmin	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Eslováquia	Bausch Health Ireland Limited	Emitazem	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Bb Pharma A.S.	Analgin Inj	Metamizol, pitofenona, fempiverínio	500mg/ml, 2mg/ml, 0.02mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Eslováquia	Kalceks	Metamizole Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslováquia	Medreg S.R.O.	Metamizol Medreg	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Eslováquia	Opella Healthcare Slovakia S.R.O.	Novalgin	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Eslováquia	Opella Healthcare Slovakia S.R.O.	Novalgin	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Opella Healthcare Slovakia S.R.O.	Quarelin	Drotaverina, metamizol, cafeína	40mg, 400mg, 60mg	Comprimido	Via oral
Eslováquia	Stada Arzneimittel Ag	Metamizol Stada	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Eslováquia	Stada Arzneimittel Ag	Metamistad	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Eslováquia	Teva B.V	Algifen Neo	Pitofenona, metamizol	5mg/ml, 500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslováquia	Teva B.V	Metamizol Teva	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Eslováquia	Zentiva, K.S.	Nofebran	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Eslováquia	Zentiva, K.S.	Nofebran	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Zentiva, K.S.	Algifen	Metamizol, pitofenona, fempiverínio	500mg, 5.25mg, 0.1mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	Alkaloid-Int D.O.O.	Analgin	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Eslovénia	Alkaloid-Int D.O.O.	Analgin	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	Kalceks	Natrijev Metamizolat Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslovénia	Krka, D.D., Novo Mesto	Natrijev Metamizolat Krka	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa
Eslovénia	Krka, D.D., Novo Mesto	Algominal	Metamizol	500mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Stada Arzneimittel Ag	Metamizol Stada	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Eslovénia	Stada Arzneimittel Ag	Metamizol Stada	Metamizol	500mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Ababor Pharmaceuticals, S.L.	Metamizol Ababor	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Turbet	Metamizol	1000mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Aristo Pharma Iberia, S.L.	Metamizol Aristo	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Boehringer Ingelheim Espana S.A.	Nolotil	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa
Espanha	Boehringer Ingelheim Espana S.A.	Nolotil	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Industria Química Y Farmaceútica Vir, S.A.	Metamizol Aiko Farmacéutica	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Industria Química Y Farmaceútica Vir, S.A.	Metamizol Vir	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Kalceks	Metamizol Kalceks	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Espanha	Kern Pharma, S.L.	Metamizol Kern Pharma	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Laboratorio Stada, S.L.	Metamizol Stada	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Laboratorios Alter, S.A.	Metamizol Alter	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.	Metamizol Basi	Metamizol	500mg/ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Espanha	Laboratorios Cinfa S.A.	Metamizol Cinfa	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Laboratorios Combix, S.L.U.	Metamizol Combix	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Laboratorios Ern, S.A.	Metalgial	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Espanha	Laboratorios Normon, S.A.	Metamizol Normon	Metamizol	2g/5ml	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa oral use
Espanha	Laboratorios Normon, S.A.	Metamizol Normon	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Laboratorios Normon, S.A.	Metamizol Normon	Metamizol	500mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Espanha	Mabo-Farma, S.A	Algi-Mabo	Metamizol	2g	Solução injetável ou para perfusão	Utilização intramuscular via intravenosa oral use
Espanha	Mabo-Farma, S.A	Algi-Mabo	Metamizol	500mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Mabo-Farma, S.A	Metamizol Mabo	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Opella Healthcare Spain, S.L	Buscopresc Compositum	Metamizol, hioscina	2.5g/5ml, 0.02g/5ml	Solução injetável	Utilização intramuscular via intravenosa
Espanha	Tarbis Farma, S.L.	Metamizol Tarbis	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Tecnimed España Ind. Fca., S.A.	Metamizol Tecnigen	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Teva Pharma S.L.U.,	Metamizol Ratiopharm	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Teva Pharma S.L.U.,	Metamizol Teva- Ratiopharm	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Towa Pharmaceutical S.A.	Metamizol Pensa	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Towa Pharmaceutical S.A.	Metamizol Pensa Pharma	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.	Metamizol Viatriis	Metamizol	575mg	Cápsula	Via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Casos de agranulocitose e neutropenia grave continuaram a ser notificados na Finlândia com o único medicamento contendo metamizol autorizado neste Estado-Membro (Litaglin (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 pirazolonas (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, consequentemente, 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, consequentemente, 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.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes dos Estados Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos definidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

[Para todos os medicamentos incluídos no Anexo I, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme adequado) para refletir o texto acordado, conforme apresentado abaixo.]

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.]

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.2 Posologia e modo de administração (e/ou qualquer outra secção, conforme aplicável)

[Eliminação de qualquer recomendação sobre a monitorização regular do hemograma dos doentes.]

[Eliminação de qualquer texto que sugira que o risco de agranulocitose aumenta após uma semana ou em caso de utilização prolongada.]

Secção 4.3 Contraindicações

[Devem ser adicionadas as seguintes contra-indicações]

- **Antecedentes de agranulocitose induzida por metamizol, outras pirazolonas ou pirazolidinas**
- **Função da medula óssea comprometida ou doenças do sistema hematopoiético**

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[O texto seguinte deve ser adicionado sob a forma de aviso, dentro de uma caixa de texto, no início da secção 4.4]

Agranulocitose

O tratamento com metamizol pode causar agranulocitose, que pode ser fatal (ver secção 4.8). Pode ocorrer mesmo depois de o metamizol ter sido utilizado anteriormente sem complicações.

A agranulocitose induzida pelo metamizol é uma reação adversa idiossincrática. Não é dependente da dose e pode ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, mesmo pouco tempo depois da sua interrupção.

Os doentes devem ser instruídos no sentido de interromperem o tratamento e procurarem assistência médica imediata caso surjam sintomas sugestivos de agranulocitose (por exemplo, febre, arrepios, dores de garganta e alterações dolorosas das mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal).

Se o metamizol for tomado para a febre, alguns dos primeiros sintomas de agranulocitose podem passar despercebidos. Da mesma forma, os sintomas também podem ser mascarados em doentes que estiverem a receber terapia antibiótica.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de agranulocitose, deve ser efetuado imediatamente um hemograma completo (incluindo hemograma diferencial) e o tratamento deve ser interrompido enquanto se aguardam os resultados. Se confirmado, o tratamento não deve ser reintroduzido (ver secção 4.3).

Folheto Informativo

[Eliminação de qualquer recomendação sobre a monitorização regular do hemograma dos doentes.]

[Deve ser eliminado qualquer texto que sugira que o risco de agranulocitose aumenta após uma semana ou em caso de utilização prolongada]

[O texto seguinte deve ser adicionado sob a forma de aviso, dentro de uma caixa de texto, na parte superior do folheto informativo]

<X> pode causar uma contagem anormalmente baixa de glóbulos brancos (agranulocitose), o que pode levar a infeções graves e potencialmente fatais (ver secção 4).

Deve parar de tomar o medicamento e contactar imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas: febre, arrepios, dores de garganta, feridas dolorosas no nariz, boca e garganta, ou na região genital ou anal.

Se alguma vez desenvolveu agranulocitose após a toma de metamizol ou medicamentos semelhantes, não deve voltar a tomar este medicamento (ver secção 2).

Secção 2: O que precisa de saber antes de <tomar> <usar> <X>

Não <tome> <use> <X>

- **Se teve anteriormente uma diminuição significativa de um tipo de glóbulos brancos chamados granulócitos, que foi causada por metamizol ou quaisquer medicamentos semelhantes chamados pirazonas ou pirazolidinas.**
- **Se tiver problemas relacionados com a medula óssea ou se tiver uma doença que afete a forma como as células sanguíneas são produzidas ou funcionam.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de <tomar> <usar> <X>

Contagem anormalmente baixa de glóbulos brancos (agranulocitose)

<X> pode causar agranulocitose, um nível muito baixo de um tipo de glóbulos brancos chamados granulócitos, que são importantes para combater as infeções (ver secção 4). Deve parar de tomar metamizol e consultar imediatamente um médico se tiver os seguintes sintomas, pois podem indicar uma possível agranulocitose: arrepios, febre, dores de garganta e feridas dolorosas nas mucosas (superfícies húmidas do corpo), especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. O seu médico efetuará análises laboratoriais para verificar o nível das suas células sanguíneas.

Se o metamizol for tomado para a febre, alguns dos primeiros sintomas de agranulocitose podem passar despercebidos. Da mesma forma, os sintomas também podem ser mascarados se estiver a receber terapia antibiótica.

A agranulocitose pode ocorrer em qualquer altura durante a utilização de <X>, e mesmo pouco tempo depois de ter parado de tomar metamizol.

Pode desenvolver agranulocitose mesmo que tenha utilizado metamizol anteriormente sem problemas.