

## Metamizol: Lesão hepática



### Leitura Rápida

- Ainda que provavelmente muito rara, pode ocorrer lesão hepática associada à utilização de metamizol, dias a meses após o início do tratamento.
- Uma interação farmacocinética por indução enzimática entre metamizol e substratos dos citocromos CYP2B6 e CYP3A4 pode causar redução da concentração plasmática de fármacos como buprópiom, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolímus ou sertralina, com potencial para diminuição da eficácia destes.

*O metamizol (ou dipirona) é um derivado não-opioide da pirazolona com propriedades analgésicas e antipiréticas potentes e anti-inflamatórias fracas. Está indicado na dor aguda e intensa, incluindo dor espasmódica e dor tumoral, bem como na febre alta que não responde a outras terapêuticas antipiréticas.*

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) procedeu a uma avaliação de nova informação de segurança relativa ao metamizol, incluindo casos reportados de Lesão Hepática Induzida por Fármacos (**Drug Induced Liver Injury – DILI**). A revisão de segurança contemplou dados provenientes de ensaios clínicos, casos publicados, séries de casos e notificações espontâneas, tendo sido identificadas instâncias de causalidade admitida como provável e uma de recorrência com a reintrodução (*rechallenge*) do medicamento.

As lesões hepáticas observadas foram maioritariamente de padrão hepatocelular, **com início alguns dias a meses** após instituído o tratamento. Geralmente acompanharam-se de manifestações de hipersensibilidade a fármacos ou apresentaram características que simulavam a hepatite autoimune. Apesar de o mecanismo da lesão hepática não estar claramente identificado, os dados disponíveis apontam para uma fisiopatologia imunoalérgica.

A informação proveniente dos casos identificados, bem como a existência de um mecanismo biológico plausível para a reação adversa, levou a que a relação entre metamizol e lesão hepática induzida fosse considerada, no mínimo, razoavelmente possível. Assim, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA emitiu uma recomendação para a atualização da informação dos medicamentos contendo metamizol e para distribuição de uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) pelos titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

As secções 4.4. e 4.8. dos RCM passam a incluir a lesão hepática induzida por fármacos como possível reação adversa de **frequência desconhecida**, uma vez que a sua incidência não pode ser estimada com os dados disponíveis. O número reduzido de casos comparativamente à elevada exposição de doentes a este fármaco, comercializado desde há quase cem anos, sugere uma ocorrência **muito rara**.

*Continua ►*

### FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Adriana Gamboa, Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Magda Pedro, Márcia Silva, Patrícia Catalão, Sílvia Duarte

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.  
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.  
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed



Para novidades e publicações,  
bastam trinta segundos do seu tempo:  
registre-se aqui!

## Metamizol: Lesão hepática



### ► Continuação

Ainda assim, esta RAM não pode ser desvalorizada, uma vez que é potencialmente grave, podendo inclusivamente evoluir para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático. Daí a importância de aumentar a consciencialização dos profissionais de saúde e doentes para o reconhecimento precoce de sinais e sintomas (ex.: náuseas, vômitos, febre, fadiga, perda de apetite, urina de cor escura, fezes de cor clara, icterícia, prurido, erupção cutânea ou dor abdominal), bem para evitar uma reexposição inadvertida ao fármaco em caso de episódio anterior suspeito ou confirmado de DILI com metamizol.

Também na sequência da mais recente revisão de dados de segurança, incluindo dados de farmacocinética *in* e *ex vivo*, existe atualmente evidência cumulativa de risco de **interação farmacocinética** por indução enzimática, entre metamizol e substratos dos citocromos **CYP2B6 e CYP3A4**. Assim, a secção 4.5 do RCM será atualizada para incluir uma chamada de atenção de que a coadministração de metamizol com **buprópiom, efavirenz, metadona, valproato, ciclosporina, tacrolímus ou sertralina**, pode causar uma redução da concentração plasmática destes fármacos com potencial diminuição da respetiva eficácia – a resposta clínica e/ou níveis séricos dos fármacos deverão ser monitorizados conforme clinicamente apropriado.

Rita Amado Dias



### Ajude-nos a entender como os medicamentos atuam na COVID-19



Contamos com os profissionais de saúde para continuar a notificar qualquer reação adversa que possa ocorrer com os medicamentos utilizados para tratar a COVID-19.



Notifique qualquer suspeita de reação adversa relacionada com os medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19 ou de outras doenças pré existentes.



[Clique para ver infografia](#)

## Destaques do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) de janeiro

### Primeira revisão de segurança mensal da vacina Comirnaty para COVID-19



Na sequência da avaliação do PRAC, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou a [primeira atualização de segurança das vacinas COVID-19 a 29/01/2021, nomeadamente em relação à vacina Comirnaty®](#).

Para obter autorização de introdução no mercado, a segurança de Comirnaty foi cuidadosamente avaliada em ensaios clínicos de grande escala, incluindo pessoas com mais de 75 anos.

Esta revisão de segurança [é efetuada mensalmente](#) e incluiu a avaliação de reações alérgicas graves (anafilaxia). A **anafilaxia** é um efeito adverso vacina já conhecido. A avaliação das notificações de suspeitas de anafilaxia **não identificou qualquer novo aspeto**.

Foram ainda avaliados casos de notificações de suspeita de reações adversas com desfecho **fatal**, em doentes idosos em condição fragilizada. Concluiu-se que a causa provável de morte se deveu à **progressão de doença(s) pré-existente(s)**. Em alguns dos casos, cuidados paliativos já tinham sido iniciados antes da vacinação.

A EMA (Agência Europeia do Medicamento) solicitou ao titular da autorização de mercado que continuasse a analisar em detalhe todos casos de anafilaxia e todas as notificações com resultado fatal.

A segurança e eficácia das vacinas para COVID-19 vão também **continuar a ser monitorizadas** através dos sistemas de farmacovigilância de cada Estado Membro e através de [estudos independentes](#) coordenados pelas autoridades europeias. Pretende-se assim, sempre que necessário, promover a avaliação imediata de quaisquer dados novos emergentes e a rápida implementação de medidas apropriadas no sentido da proteção da saúde pública.

Márcia Silva

## Revisão do Módulo XVI das Boas Práticas de Farmacovigilância

### Consulta Pública até 28 abril de 2021

**Até 28 de abril de 2021 estará em consulta pública a 3.ª revisão do Módulo XVI sobre Boas práticas de Farmacovigilância (medidas de minimização de riscos) e a sua Adenda II (métodos de avaliação da efetividade).**

Estes documentos pretendem clarificar e robustecer as ferramentas disponíveis como medidas de minimização de riscos dos medicamentos, como por exemplo os materiais educacionais, as comunicações dirigidas aos profissionais de saúde, os programas de prevenção de gravidez e os programas de acesso controlado, bem como reforçar os métodos para estudar a efetividade da implementação das mesmas.

Consulte a [versão draft da GVP e o formulário da EMA](#) para comentários

e envie para:

[gvp@ema.europa.eu](mailto:gvp@ema.europa.eu)

## Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no **Infomed**

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
<b>Alemtuzumab</b> Lemtrada	<b>Médicos:</b> neurologia	<a href="#">Guia</a>  <a href="#">Lista de verificação para o prescriptor</a>
	<b>Doentes</b>	<a href="#">Guia</a>  <a href="#">Cartão de Alerta</a>  21-01-2021
<b>Metilfenidato</b> Concerta, Medicebran, Medikinet, Metilfenidato Mylan, Metilfenidato Ratiopharm, Metilfenidato Sandoz, Quasym, Ritalina LA, Rubifen, Rubifen Retard	<b>Médicos:</b> pediatria, neuropediatria e psiquiatria	<a href="#">Guia de prescrição</a>  <a href="#">Lista de verificação antes da prescrição</a>  <a href="#">Lista de verificação para monitorização de terapêutica em curso</a>  <a href="#">Tabela para monitorização de terapêutica em curso</a>  23-01-2021
	<b>Doentes</b>	<a href="#">Folheto</a>  23-01-2021
<b>Oxodotreótido de lutécio (177Lu)</b> Lutathera	<b>Doentes</b>	<a href="#">Folheto</a>  23-01-2021

Compilado por Patrícia Catalão



# Portal **RAM**

Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

**Notifique reações adversas [aqui](#).**  
**Esclareça dúvidas sobre utilização do Portal [aqui](#).**