

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nolotil 575 mg cápsulas.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 575 mg de fenil-dimetil-pirazolona-metilamino-metano-sulfonato de magnésio (metamizol magnésico).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas de cor vermelho escuro uniforme, opacas e oblongas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dor aguda e intensa, incluindo dor espasmódica e dor tumoral. Febre alta, que não responde a outras terapêuticas antipiréticas.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia é determinada pela intensidade da dor ou da febre e pela sensibilidade individual de resposta a Nolotil. É essencial escolher a dose mais baixa que controla a dor e a febre.

Posologia

Adultos e adolescentes com 15 ou mais anos de idade (> 53 kg) podem tomar até 575 mg de metamizol em dose única, que pode ser tomada até 6 vezes por dia, em intervalos de 4-6 horas, correspondendo a uma dose diária máxima de 3450 mg.

Pode esperar-se um efeito claro 30 a 60 minutos após a administração oral.

A tabela seguinte apresenta as doses únicas recomendadas e as doses diárias máximas, dependendo do peso ou da idade:

Peso corporal		Dose única		Dose máxima diária	
kg	idade	cápsulas	mg	cápsulas	mg
>53	≥ 15 anos	1	575	6	3450

População pediátrica

Nolotil não é recomendado para crianças com menos de 15 anos de idade devido à quantidade fixa de 575 mg de metamizol contida numa cápsula. Estão disponíveis outras formas farmacêuticas/dosagens que podem ser adequadamente administradas a crianças mais pequenas.

Modo de administração

As cápsulas devem ser deglutidas com líquido, sem serem mastigadas.

Caso a dor persistir ou se agravar, deverá ser consultado um médico para avaliação da causa dos sintomas. No caso de utilização prolongada, o hemograma (incluindo hemograma diferencial) deve ser monitorizado.

Populações especiais:

População idosa, doentes debilitados e doentes com depuração da creatinina reduzida

A dose deve ser reduzida em doentes idosos, em doentes debilitados e em doentes com depuração da creatinina reduzida, uma vez que a eliminação dos produtos metabólicos do metamizol pode ser prolongada.

Compromisso hepático ou renal

Uma vez que a taxa de eliminação é reduzida quando a função renal ou hepática está comprometida, deve evitar-se a utilização de doses múltiplas e elevadas. Não é necessária uma redução da dose quando utilizada apenas durante um período de tempo curto. Até à data, a experiência com a utilização a longo prazo do metamizol em doentes com compromisso hepático e renal grave foi insuficiente.

4.3 Contraindicações

Nolotil está contraindicado nas seguintes situações:

- crianças com menos de 15 anos,
- doentes que revelaram hipersensibilidade ao metamizol e a outras pirazolonas ou pirazolidinas (por exemplo, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona ou fenilbutazona) ou qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, nomeadamente os doentes que manifestaram agranulocitose após a utilização de qualquer uma destas substâncias,
- doentes com síndrome de asma induzida pelos analgésicos ou intolerância conhecida aos analgésicos do tipo urticária/angioedema, ou seja, doentes que manifestaram broncoespasmo ou outras reações anafilatóides após a administração de salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos, como por exemplo diclofenac, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno,
- doentes com diminuição da função da medula (por exemplo, após tratamento com citostáticos) ou doenças do sistema hematopoiético,
- doentes com deficiência congénita da glucose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise),
- porfiria hepática aguda intermitente (risco de desencadear um ataque de porfiria),
- terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6),

No caso de doenças hereditárias raras em que haja incompatibilidade com um excipiente do medicamento (ver secção 6.1), o uso do medicamento é contraindicado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações hematológicas (tais como agranulocitose ou pancitopenia)

Nolotil contém metamizol, um derivado da pirazolona, que pode constituir um risco raro, mas potencialmente fatal, de agranulocitose (ver secção 4.8).

Caso surjam sinais clínicos de reações hematológicas (tais como agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia ou pancitopenia), o tratamento com Nolotil deve ser imediatamente descontinuado e deve-se monitorizar o hemograma (incluindo hemograma diferencial) até que tenha voltado ao normal (ver secção 4.8). A descontinuação do medicamento não deve ser protelada até serem obtidos os resultados laboratoriais. Todos os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico se durante o tratamento com Nolotil ocorrerem sinais e sintomas que sugiram discrasia sanguínea (por exemplo, mal-estar geral, infeção, febre persistente, hematomas, hemorragias ou palidez).

Os doentes que revelam uma reação imunológica ao Nolotil como agranulocitose, têm também um risco elevado de responder da mesma forma a outras pirazolonas e pirazolidinas.

Reações anafiláticas/ anafilatoídes

Ao escolher a via de administração, deverá ter-se em conta que a administração parentérica de Nolotil tem um risco mais elevado de reações anafiláticas ou anafilatoídes.

O risco de reações anafilatoídes potencialmente graves a Nolotil é substancialmente mais elevado em doentes com:

- síndrome de asma induzida por analgésicos ou intolerância a analgésicos de tipo urticária/angioedema (ver secção 4.3),
- asma brônquica, em particular na presença de rinosinusite e pólipos nasais,
- urticária crónica,
- intolerância a corantes (por exemplo, tartrazina) e/ou conservantes (por exemplo, benzoatos),
- intolerância ao álcool. Estes doentes reagem a quantidades mínimas de bebidas alcoólicas com sintomas como espirros, olhos lacrimejantes e acentuado rubor facial. Este tipo de intolerância ao álcool pode ser indicativa de síndrome de asma induzida por analgésicos ainda não diagnosticada (ver secção 4.3).

O metamizol pode constituir um risco raro, mas potencialmente fatal de choque (ver secção 4.8).

A probabilidade de ocorrer um choque anafilático é superior em doentes suscetíveis. É necessário especial cuidado quando se utiliza Nolotil em doentes com asma ou atopia,

Deve ser feito um rigoroso questionário ao doente antes da administração de Nolotil. Nos doentes com risco elevado de reações anafilatoídes, Nolotil só deve ser administrado depois de serem avaliados os riscos potenciais relativamente aos benefícios esperados. Se Nolotil for administrado nestes casos, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado, garantindo que estão disponíveis as medidas de emergência que possam vir a ser necessárias.

Os doentes que revelam uma reação anafilática ou outra reação imunológica ao Nolotil têm também um risco elevado de responder da mesma forma a outras pirazolonas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos.

Reações hipotensivas isoladas

Metamizol pode provocar reações de hipotensão (ver secção 4.8). Estas reações podem ser dose-dependentes e são mais prováveis quando a administração é por via parentérica em vez de entérica.

O risco destas reações também é maior em caso de:

- injeção intravenosa demasiado rápida (ver secção 4.2),
- doentes que, entre outras situações, tenham hipotensão arterial prévia, diminuição do volume ou desidratação, circulação instável ou ligeira insuficiência circulatória (nomeadamente doentes com enfarte do miocárdio ou politraumatismo),
- doentes com febre alta.

Deste modo, para estes doentes é essencial um cuidadoso diagnóstico e uma monitorização rigorosa. Podem ser necessárias medidas preventivas (por exemplo, estabilização da circulação) para reduzir o risco de reações de hipotensão. A utilização de Nolotil obriga a uma monitorização intensa dos parâmetros hemodinâmicos quando utilizado em doentes nos quais é necessário evitar a todo o custo uma descida da pressão sanguínea, como acontece na insuficiência coronária grave ou numa estenose relevante dos vasos que fornecem sangue ao cérebro.

Reações cutâneas graves

Durante o tratamento com metamizol foram reportadas reações cutâneas potencialmente fatais como o síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Se surgirem sinais ou sintomas de Síndrome Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (tais como rash cutâneo, muitas vezes progressivo com bolhas ou lesão da mucosa), o tratamento com Nolotil deve ser imediatamente descontinuado e nunca mais utilizado. Os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas, e monitorizados quanto às reações cutâneas, principalmente nas primeiras semanas de tratamento.

Hemorragias gastrointestinais

Foram reportados casos de hemorragia gastrointestinal em doentes tratados com metamizol. Muitos desses doentes estavam a fazer tratamentos concomitantes (por exemplo, com AINEs) associados a hemorragia gastrointestinal ou registaram uma sobredosagem de metamizol.

Risco em populações específicas

Nos doentes com insuficiência renal ou hepática, Nolotil só deve ser utilizado depois de serem ponderados os riscos e benefícios, e de serem tomadas precauções apropriadas (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Metotrexato

A administração concomitante de metamizol e metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato, especialmente em doentes idosos. Esta combinação deve, portanto, ser evitada.

Cloropromazina

A utilização concomitante de metamizol e cloropromazina pode causar hipotermia grave.

Ácido acetilsalicílico

Quando administrados concomitantemente, o metamizol pode reduzir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico. Nolotil deve, por isso, ser utilizado com precaução em doentes que estão a tomar doses baixas de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

Bupropiom

Os níveis de bupropiom no sangue podem ser reduzidos pelo metamizol. Assim, é necessário haver precaução se o metamizol e o bupropiom forem utilizados concomitantemente.

Ciclosporina

O metamizol pode provocar uma diminuição da concentração sérica de ciclosporina. A concentração sérica de ciclosporina deve ser monitorizada em caso de administração concomitante com Nolotil.

Álcool

Os efeitos do álcool e do metamizol podem interferir entre si quando administrados em simultâneo.

Interações adicionais das pirazolonas

As pirazolonas também podem provocar interações com anticoagulantes orais, captopril, lítio, metotrexato e triamtereno. Podem igualmente afetar a eficácia dos anti-hipertensores. Desconhece-se até que ponto o metamizol pode provocar estas interações.

O efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais pode ser aumentado pela fenilbutazona e anti-inflamatórios não esteroides relacionados. Contudo, este efeito não foi notificado no caso da administração concomitante do metamizol com medicamentos hipoglicemiantes orais, como a sulfonilureia.

Num estudo randomizado, controlado por placebo e com desenho crossover, que incluiu 12 doentes diabéticos a tomar glibenclamida (sulfonilureia), uma dose diária de metamizol de 1 g administrado durante 2 dias não interagiu com a glibenclamida. Neste estudo, foi demonstrado que doses de metamizol até 500 mg duas vezes por dia podem ser concomitantemente administradas com segurança com 4,5 mg de glibenclamida.

Não foi notificada qualquer interação entre o metamizol e as sulfonamidas. Parece não existir evidência razoável de interação entre as sulfonamidas e o metamizol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem apenas dados limitados sobre a utilização do metamizol em mulheres grávidas.

Com base em dados publicados de mulheres grávidas expostas ao metamizol durante o primeiro trimestre (n=568), não foi identificada qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou embriotóxicos. Em casos selecionados, podem ser aceites doses únicas de metamizol durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez, quando não existirem outras opções de tratamento. No entanto, no geral, não se recomenda a utilização de metamizol durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez. A utilização durante o terceiro trimestre de gravidez está associada a fetotoxicidade (compromisso renal e constrição do canal arterial), pelo que a utilização de metamizol está contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3). Em caso de utilização inadvertida do metamizol durante o terceiro trimestre de gravidez, o líquido amniótico e o canal arterial devem ser controlados por ecografia e ecocardiografia.

O metamizol atravessa a barreira placentária.

Em animais, o metamizol induziu toxicidade reprodutiva, mas não teratogenicidade (ver secção 5.3).

Amamentação

Os produtos de degradação do metamizol passam para o leite materno em quantidades consideráveis e o risco para o lactente não pode ser excluído. Assim, deve evitar-se a utilização repetida de metamizol, especialmente durante a amamentação. No caso de uma administração única de metamizol, as mães são aconselhadas a recolher e a rejeitar o leite materno durante 48 horas após a dose.

Fertilidade

Não foram realizados estudos clínicos sobre o efeito do metamizol na fertilidade humana. Estudos pré-clínicos realizados com metamizol não demonstraram qualquer efeito adverso sobre a fertilidade, em doses clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se for administrado na dose recomendada, não é previsível que este medicamento afete a concentração ou as reações. No entanto, por precaução, os doentes devem ser avisados de que, caso o medicamento seja administrado em doses mais elevadas, deverá ter-se em atenção a possibilidade de ocorrerem reações imprevistas.

Os doentes devem, por isso, evitar utilizar máquinas, conduzir ou empreender atividades perigosas. O mesmo se aplica, de forma particular, à combinação deste medicamento com álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lista de reações adversas em formato tabelar

As reações adversas são apresentadas por frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e sistema linfático	Agranulocitose (incluindo casos fatais)	Muito raro
	Anemia aplástica, pancitopenia (incluindo casos fatais)	Desconhecido
	Sepsis (incluindo casos fatais)	Desconhecido
	Leucopenia	Raro
	Trombocitopenia	Muito raro
Doenças do sistema imunitário e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Choque anafilático (incluindo casos fatais)*	Desconhecido
	Reação anafilática*	Raro
	Reação anafilatoide*	Raro
	Necrólise epidérmica tóxica	Muito raro
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muito raro
	Asma (em doentes com síndrome asmática causada por analgésicos)	Raro
	Erupção medicamentosa	Pouco frequente
	Erupção cutânea maculo-papular	Raro
	Reações cutâneas	Pouco frequente
	Hipersensibilidade	Desconhecido
Cardiopatias	Síndrome de Kounis	Desconhecido
Vasculopatias	Choque	Muito raro
	Hipotensão	Frequente
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal aguda	Muito raro
	Anúria	Muito raro
	Nefrite intersticial	Muito raro
	Oligúria	Muito raro
	Proteinúria	Muito raro
	Insuficiência renal	Muito raro
	Cromatúria	Desconhecido

* sobretudo após administração parentérica.

Doenças do sangue e sistema linfático

Tratar-se-á provavelmente de reações imunológicas, que poderão ocorrer mesmo que o metamizol tenha sido administrado em ocasiões prévias sem que tenham ocorrido complicações.

Há indícios de que o risco de agranulocitose possa ser maior se Nolotil for utilizado durante mais do que uma semana. A agranulocitose manifesta-se sob a forma de pirexia, arrepios, dor orofaríngea, disfagia, estomatite, rinite, faringite, inflamação do trato genital e inflamação anal. Estes sinais podem ser mínimos em doentes que estejam a

tomar antibióticos. A ocorrência de linfadenopatia ou esplenomegalia foi diminuta ou mesmo inexistente. Verifica-se um aumento acentuado da velocidade de sedimentação dos glóbulos vermelhos; há uma diminuição considerável ou mesmo uma ausência total de granulócitos. Os valores da hemoglobina, glóbulos vermelhos e plaquetas podem ser anormais.

Recomenda-se fortemente que Nolotil seja imediatamente descontinuado e que se recorra a um médico sem esperar pelos resultados laboratoriais, nos seguintes casos:

- se se verificar um agravamento inesperado do estado geral do doente
- se a febre não baixar ou reaparecer
- se houver alterações dolorosas da mucosa da boca, nariz e garganta.

Doenças do sistema imunitário e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

A ocorrência de reações mais ligeiras (como, por exemplo, reações cutâneas ou que envolvam as mucosas, nomeadamente prurido, sensação de queimadura, eritema, inchaço, dispneia ou alterações gastrointestinais) pode levar a reações mais graves (como, por exemplo, urticária generalizada, angioedema grave, incluindo a região da laringe, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial que, por vezes, é antecipada por uma subida da mesma). Nolotil deverá ser imediatamente descontinuado, caso se verifiquem reações cutâneas. Caso essas reações sejam graves, deve descontinuar-se imediatamente a administração de Nolotil e consultar um médico. O tratamento apropriado deverá ser iniciado assim que surjam sinais/sintomas de anafilaxia.

As reações anafiláticas poderão ocorrer durante, ou imediatamente após, a administração de Nolotil ou algumas horas depois. Geralmente, tais reações ocorrem na primeira hora após a administração.

Vasculopatias

As reações hipotensivas que ocorram durante ou após a utilização podem ser induzidas pelo fármaco, sem surgirem associadas a outros sinais de reações anafilatoídes/anafiláticas. Tais reações podem conduzir a hipotensão grave. No caso de hiperpirexia, pode ocorrer uma descida crítica e dose dependente da pressão arterial, sem que se verifiquem outros sinais de intolerância.

Doenças renais e urinárias

A excreção de ácido rubazónico, um metabolito inofensivo do metamizol, pode provocar uma coloração avermelhada da urina, que desaparece quando o tratamento é descontinuado.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Após sobredosagem aguda, observaram-se náuseas, vômitos, dor abdominal, insuficiência renal crónica/aguda (manifestada, por exemplo, por nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (tonturas, sonolência, coma, convulsões) e uma descida da pressão arterial ou mesmo choque e taquicardia. Após administração de doses muito elevadas, a excreção do ácido rubazónico pode provocar uma coloração avermelhada da urina.

Tratamento

Não se conhece nenhum antídoto específico para o metamizol. Caso o medicamento tenha sido administrado há pouco tempo, poderão adotar-se medidas que diminuam a absorção (por exemplo, carvão ativado) com o objetivo de limitar a absorção pelo organismo. O principal metabolito (4-N-metil-amino-antipirina) pode ser eliminado através de hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração do plasma. O tratamento da intoxicação e a prevenção de complicações graves pode obrigar a monitorização e tratamento médico gerais e específicos.

Medidas agudas em caso de intolerância grave ao fármaco (choque):

Aos primeiros sinais (por exemplo, reações cutâneas tais como urticária, vermelhidão, agitação, dores de cabeça, sudorese intensa, náuseas) deverá parar-se imediatamente a administração.

Deverá deixar-se a cânula na veia ou preparar um acesso venoso. Para além das medidas de emergência habituais como inclinar a cabeça e a parte superior do tronco, manter as vias aéreas, administrar oxigénio, pode ainda ser necessário administrar simpatomiméticos, expansores do volume ou glucocorticoides.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.10 - Sistema Nervoso Central. Analgésicos e antipiréticos, código ATC: N02BB

Mecanismo de ação

O metamizol magnésico, a substância ativa do Nolotil, é um analgésico pirazolónico não narcótico que possui ação analgésica, antipirética e espasmolítica. O seu mecanismo de ação não está completamente esclarecido. Os dados sugerem que o metamizol e o seu metabolito principal (4-N-metilamino-antipirina) poderão ter um mecanismo de ação combinado a nível central e periférico. Em doses supraterapêuticas verifica-se um efeito anti-inflamatório que poderá resultar da inibição da síntese das prostaglandinas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o metamizol é rapidamente hidrolisado a nível do suco gástrico no seu metabolito principal, 4-metilaminoantipirina (4-MMA), que é rapidamente absorvido. Após administração oral, o metamizol é quase totalmente absorvido. A biodisponibilidade de 4-MMA para os comprimidos foi de 85-93% e para a injeção IM de 87%. Os valores médios de t_{max} foram 1,2 e 2 h para a administração oral, e de 1,7 h para a administração IM. A ingestão concomitante de alimentos não tem qualquer efeito relevante sobre a farmacocinética do metamizol.

Distribuição

A ligação do 4-MAA às proteínas plasmáticas é de 58%. A ligação às proteínas plasmáticas dos outros metabolitos do metamizol é a seguinte: 4-amino-antipirina; 48%, 4-formilaminoantipirina, 18%; e 4-acetilaminoantipirina, 14%. O metamizol pode passar a barreira placentária. Os metabolitos são excretados no leite materno.

Biotransformação

O principal metabolito (4-MAA) é também metabolizado pelo fígado por oxidação e desmetilação, seguida por acetilação. Os principais metabolitos do metamizol são: 4-metilaminoantipirina (4-MMA), 4-amino-antipirina (4-AA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) e 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). A análise dos quatro principais metabolitos do metamizol mostra que o efeito antipirético, analgésico e anti-inflamatório pode ser atribuído aos metabolitos 4-MMA e 4-AA.

Eliminação

Em homens saudáveis, após administração oral e I.V., mais de 90% da dose foi eliminada na urina no espaço de 7 dias. A semivida de eliminação do metamizol marcado por isótopos radioativos é cerca de 10 horas.

Para o 4-MMA, as semividas terminais de eliminação, após a administração por diferentes vias, variaram entre $2,5 \pm 0,06$ e $3,2 \pm 0,8$ horas; para os outros metabolitos principais a semivida de eliminação é de 3,7 a 11,2 horas. As crianças eliminam os metabolitos mais rapidamente que os adultos.

Em voluntários idosos sãos, a semivida de eliminação do 4-MMA foi significativamente mais longa e a sua clearance significativamente mais baixa do que em indivíduos jovens.

Em doentes com insuficiência hepática, a semivida de eliminação do 4-MMA e 4-FAA aumentou cerca de três vezes. Em doentes com insuficiência renal, a eliminação de alguns metabolitos (4-AcAA, 4-FAA) é menor. Consequentemente, devem evitar-se doses elevadas em doentes com insuficiência hepática e renal.

Linearidade/ não-linearidade

Todos os metabolitos do metamizol mostram uma farmacocinética não linear. Desconhece-se a relevância clínica deste fenómeno. Durante o tratamento de curto prazo, a acumulação de metabolitos não tem qualquer importância.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicidade de dose única e repetida em roedores e não-roedores. A toxicidade oral aguda é baixa com valores de DL50 entre 3127-4351 mg/kg

para murganhos e ratos. Após administração intravenosa os valores da DL50 foram de 2389 mg/kg em ambas as espécies. Os sinais de toxicidade foram inicialmente taquipneia seguida de sedação e analgesia. Animais tratados com doses letais, desenvolveram convulsões antes de morrer. As doses letais provocaram a morte na primeira hora quando administradas por via parentérica e ao fim de um dia quando a administração é feita por via oral.

Os efeitos da administração subcutânea e intravenosa do metamizol em toma diária de 50, 150 ou 450 mg/kg durante 4 semanas foram estudados em ratos e cães. Em ambas as espécies foram observadas reações locais no sítio da injeção com 450 mg/kg. Observou-se também um aumento dos corpos de Heinz e reticulócitos com esta dose. Nos cães foram observados vômitos ocasionais e aumento da salivação após injeção intravenosa de 150 mg/kg e foi observada uma redução do hematócrito com 450 mg/kg. Foi observada uma coloração vermelha da urina resultante da excreção renal da degradação do ácido rubazônico. Não houve evidência morfológica de danos orgânicos.

Foram realizados testes de toxicidade oral crônica (6 meses) em ratos (100, 300 ou 900 mg/kg/dia) e cães (30, 100, 300 ou 600 mg/kg/dia). Nos cães foram observados vômitos ocasionais com doses de 100 mg/kg e um aumento da salivação após administração de 300 mg/kg. O peso corporal ganhou sofreu uma diminuição, nos ratos após administração de 900 mg/kg e nos cães após administração de 600 mg/kg. Foi observada uma coloração vermelha na urina em ambas as espécies nas doses mais altas. Observou-se aumento nos corpos de Heinz e nos reticulócitos, nos ratos após administração de 900 mg/kg e nos cães após administração de 300 e 600 mg/kg. Após administração de 600 mg/kg foi observado nos cães uma diminuição dos eritrócitos, hemoglobina e leucócitos. Com exceção de siderose no fígado canino, atribuída à destruição dos eritrócitos, não foram observadas alterações morfológicas.

Num estudo oral de fertilidade em ratos (100, 250 ou 625 mg/kg/dia) não foi observada nenhuma influência na fertilidade dos machos da geração F1 e nenhuma alteração da geração F2. Nas fêmeas da geração F0, para doses maternotóxicas (650mg/kg/dia), foram observadas reduções no peso corporal, no consumo de alimentos e no número de crias.

Num estudo de teratogenicidade em ratos (100, 400 ou 800 mg/kg/dia), foi observada uma diminuição do número de fetos e uma ligeira redução no peso médio das crias com a dosagem mais alta. Não se verificaram malformações.

Num estudo oral de teratogenicidade em coelhos (25, 100 ou 400 mg/kg/dia), a curva do desenvolvimento do peso corporal das fêmeas sofreu um ligeiro alisamento com a dose mais alta. Com as doses de 100 e 400 mg/kg, o número de crias foi reduzido. Não se verificaram malformações.

Não houve indicação de potencial genotóxico in-vitro e in-vivo.

Em estudos de carcinogenicidade de dois anos, em ratos (1000 ou 3000 ppm) e em murganhos (400, 1000 ou 2500 ppm) não houve sinais que possam sugerir um potencial efeito tumorigénico do metamizol. Não foi observado potencial tumorigénico quando

foram administrados aos ratos simultaneamente 1000 ou 3000 ppm de metamizol na alimentação e 1000 ppm de nitrito de sódio na água de beber.

Num estudo carcinogénico transplacentário, ratos fêmea grávidas receberam 500 mg/kg de metamizol através de sonda gástrica e 1000 ppm de nitrito de sódio na água de beber. Não se verificou efeito carcinogénico transplacentário.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/Alu.

Embalagens de 10, 20 e 200 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Avenida de Pádua, 11

1800-294 Lisboa

Portugal

Tel: 21 313 53 00

Fax: 21 313 53 03

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 9512426 - 10 cápsulas, 575 mg, blister de PVC/Alu

APROVADO EM 12-03-2021 INFARMED

Nº de registo: 9512434 - 20 cápsulas, 575 mg, blister de PVC/Alu
Nº de registo: 9512442 - 200 cápsulas, 575 mg, blister de PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de agosto de 1980
Data da última renovação: 14 de outubro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO