

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

V rámci žádosti o nenaléhavé informace byly prověřeny maximální denní dávka a kontraindikace v těhotenství a během kojení pro veškeré přípravky obsahující metamizol, které jsou v Evropské unii (EU) povoleny. Výsledek šetření ukázal, že maximální denní dávka metamizolu uvedená v informacích o přípravku různých léčivých přípravků se pohybuje v rozmezí od 1,5 g do 6 g. Dále byly zjištěny rozpory, i pokud jde o kontraindikace v těhotenství a během kojení. V některých členských státech je léčivá látka kontraindikována v těhotenství a během kojení, v jiných je kontraindikována pouze ve třetím trimestru těhotenství a během kojení a v některých členských státech je kontraindikována v prvním a třetím trimestru těhotenství a během kojení.

S ohledem na známá rizika spojená s používáním metamizolu rozdílné informace o léčivých přípravcích obsahujících metamizol v různých členských státech EU vyvolávají znepokojení. Polsko se domnívalo, že je v zájmu Unie harmonizovat informace o maximální denní dávce a kontraindikacích v těhotenství a během kojení, které jsou uváděny v informacích o přípravku všech léčivých přípravků obsahujících metamizol v EU.

Dne 26. dubna 2018 proto Polsko dalo podnět k předložení věci k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádalo Výbor pro humánní léčivé přípravky, aby posoudil všechny dostupné údaje týkající se maximální denní dávky a kontraindikací v těhotenství a během kojení a aby vydal stanovisko, zda se mají příslušná povolení lišit.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Léčivá látka metamizol (označovaná také jako dipyrón) je nenávyková pyrazolová léčivá látka s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými účinky a se slabými protizánětlivými účinky. Metamizol je dostupný ve formě tablet (potahovaných nebo rozpustných), kapek k perorálnímu podání, injekčního roztoku a čípků. Je dostupný v jednosložkové podobě, ale i v řadě kombinovaných přípravků.

Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některé údaje naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit 4-methylaminoantipyrin mohou mít kombinovaný centrální a periferní mechanismus účinku. Je známo, že v důsledku interakce s různými cyklooxygenázami, která způsobuje změny metabolismu kyseliny arachidonové, dochází k inhibici syntézy prostaglandinů. Kromě periferní inhibice syntézy prostaglandinů se předpokládaly a byly zdokumentovány centrální účinky. Chápání mechanismu účinku je ovšem i v současnosti nedostatečné.

Mezi stávající indikace metamizolu (v jednosložkové podobě) patří akutní silná bolest v následku traumatu nebo chirurgického zákroku, bolestivá kolika, bolest způsobená nádorem, jiná akutní nebo chronická bolest, pokud existuje kontraindikace jiných léčebných postupů, a vysoká horečka, pokud pacient nereaguje na jiné léčebné postupy.

Metamizol je spojován s agranulocytózou a anafylaktickým šokem. Zatímco v několika evropských zemích a také v USA byly léčivé přípravky obsahující metamizol kvůli riziku agranulocytózy staženy, v jiných zemích, jako jsou Španělsko, Polsko a Německo, se metamizol často používá.

Na základě posuzovaných údajů výbor doporučil jednotlivou parenterální dávku u dospělých a dospívajících ve věku od 15 let 500–1 000 mg. Jednotlivou dávku lze podat až 4krát denně v intervalech 6 až 8 hodin, což vede k maximální denní dávce 4 000 mg. V případě potřeby je však vhodné povolit parenterální jednotlivou dávku 2 500 mg metamizolu a maximální denní dávku 5 000 mg metamizolu.

Doporučená jednotlivá dávka k perorálnímu podání u dospělých a dospívajících ve věku od 15 let je také 500 až 1 000 mg. Jednotlivou dávku lze podat až 4krát denně v intervalech 6 až 8 hodin, což vede k maximální denní dávce 4 000 mg.

U dětí a dospívajících do 14 let se doporučuje dávka 8–16 mg metamizolu na kg tělesné hmotnosti jako jednotlivá dávka. Tuto jednotlivou dávku lze podat až 4krát denně v intervalu 6 až 8 hodin. K dispozici jsou přípravky vhodné pro různé věkové kategorie (kapky k perorálnímu podání, injekční roztok).

Výbor pro humánní léčivé přípravky dále konstatoval, že dvě nedávné studie prokázaly, že jednotlivé intravenózní dávky metamizolu, které se používají k prevenci nebo léčbě pooperační bolesti, byly bezpečné u více než 400 kojenců mladších 1 roku (Fielmer M. et al. 2015¹, Sumpelmann R. et al. 2017²). Jelikož je intravenózní podání považováno za vhodnou alternativu, lze se vyhnout intramuskulárním injekcím, které jsou intruzivnější. Dále se má za to, že obecné odmítání používání metamizolu u kojenců mladších 3 měsíců není odůvodněné, neboť ze studií, kterých se zúčastnili pacienti z této věkové kategorie, nevyplývají žádné zvláštní obavy.

K dispozici nejsou žádné údaje, které by podporovaly úpravu doporučených dávek 100 mg a 200 mg u čípků i u kombinovaných přípravků. Tyto přípravky nejsou v Evropské unii všeobecně povoleny, a proto jsou údaje dostupné jen v omezené míře.

Pokud jde o těhotenství a kojení, ačkoli jsou údaje omezené, neexistují důkazy o teratogenních či embryotoxických účincích metamizolu užívaného během prvního trimestru. Existují nicméně důkazy o fetální toxicitě, konkrétně o poškození ledvin plodu a uzavření Botalovy dučejky, při užívání metamizolu během třetího trimestru, a proto se výbor domnívá, že metamizol by měl být během třetího trimestru kontraindikován.

Výbor rovněž konstatoval, že metabolity metamizolu jsou ve značném množství vylučovány do mateřského mléka, a proto doporučil vyhnout se opakovanému užívání metamizolu během kojení. V případě jednotlivého podání metamizolu by mateřské mléko mělo být předtím, než začne být kojenci opět podáváno, po dobu 48 hodin likvidováno.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) posoudil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující metamizol.
- Výbor zvážil zjištěné rozdíly v informacích o přípravcích obsahujících metamizol, které se týkají maximální denní dávky a používání metamizolu v těhotenství a během kojení.
- Výbor přezkoumal všechny údaje předložené v souvislosti s maximální denní dávkou a použitím metamizolu v těhotenství a během kojení.
- Výbor došel k závěru, že doporučené dávkování léčivých přípravků obsahujících metamizol by mělo být harmonizováno. Výbor rovněž dospěl k názoru, že léčivé přípravky obsahující metamizol by měly být v třetím trimestru těhotenství kvůli riziku poškození ledvin plodu a uzavření Botalovy dučejky kontraindikovány.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metamizol zůstává nezměněn, pokud se uplatní schválené změny informací o přípravku.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace pro léčivé přípravky obsahující metamizol.

¹ Fielmer M et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. Eur J Anaesthesiol. 2015 Dec; 32(12):839-43.

² Sumpelmann R et al. Metamizole for Postoperative Pain Therapy in Infants Younger than 1 Year. European Journal of Pediatric Surgery. 2017, Vol. 27, 3, pp. 269-273.