

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

I forbindelse med en ikkevigtig meddelelsesprocedure (*Non Urgent Information*) blev den maksimale daglige dosis og kontraindikationer for graviditet og amning undersøgt for alle metamizol-holdige lægemidler, der er godkendt i EU. Som følge af denne undersøgelse blev det konstateret, at den maksimale daglige dosis metamizol, der er afspejlet i produktinformationen for de forskellige lægemidler, varierer fra 1,5 g til 6 g. Der blev også fundet forskelle med hensyn til kontraindikationen for graviditet og amning. Det aktive stof er kontraindiceret ved graviditet og amning i nogle medlemsstater, mens det i andre kun er kontraindiceret i tredje trimester af en graviditet; derudover er det i nogle medlemsstater kontraindiceret i første og tredje trimester af en graviditet og ved amning.

I lyset af de kendte risici ved brug af metamizol giver forskellene i produktinformationen for metamizolholdige lægemidler mellem EU-medlemsstaterne grund til bekymring. Polen anså det for at være i EU's interesse at harmonisere oplysningerne vedrørende den maksimale daglige dosis og kontraindikationerne for graviditet og amning i produktinformationen for alle metamizolholdige lægemidler i EU.

Polen startede derfor den 26. april 2018 en indbringelsessag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at undersøge alle tilgængelige oplysninger vedrørende den maksimale daglige dosis og kontraindikationerne for graviditet og amning og afgive en udtalelse om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør ændres.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Det aktive stof metamizol (også kendt som dipyrone) er et ikkeadditivt analgetisk, spasmolytisk og antipyretisk lægemiddel af pyrazol-typen med svag antiinflammatorisk virkning. Metamizol fås som tabletter (filmovertrukne eller opløselige), orale dråber, injektionsvæske (opløsning) og suppositorier (stikpiller). Det fås som enkeltstofbehandling, men også i forskellige kombinationsprodukter.

Virkningsmekanismen er ikke fuldt ud klarlagt. Visse oplysninger tyder på, at metamizol og dets hovedmetabolit, 4-methyl-amino-antipyrin (MAA), kan have en central og perifer virkningsmekanisme. Hæmningen af prostaglandin (PG)-syntesen er kendt, baseret på interaktion med forskellige cyclooxygenaser (COX), hvilket medfører ændringer i arachidonsyre-metabolismen. Ud over perifer hæmning af PG-syntesen har der været formodninger om centrale virkninger, som senere er blevet dokumenteret. Ikke desto mindre er billedet af virkningsmekanismen til dato ufuldstændigt.

De aktuelle indikationer for metamizol (som enkeltstof) omfatter akutte svære smerter efter traume eller kirurgi, smertefuld kolik, kræft smerter, andre akutte eller kroniske smerter, hvis andre terapeutiske foranstaltninger er kontraindiceret, og høj feber, der ikke reagerer på andre midler.

Metamizol er blevet forbundet med agranulocytose og anafylaktisk chok. Selvom metamizolholdige lægemidler er blevet trukket tilbage i adskillige europæiske lande og USA på grund af risikoen for agranulocytose, anvendes stoffet hyppigt i andre lande som f.eks. Spanien, Polen og Tyskland.

På grundlag af de undersøgte oplysninger anbefalede udvalget en parenteral enkeltdosis hos voksne og unge i alderen 15 år eller derover på 500-1.000 mg. En enkeltdosis kan tages op til 4 gange dagligt med 6-8 timers mellemrum, dvs. en maksimal daglig dosis på 4.000 mg. Om nødvendigt er det dog i orden at tillade en parenteral enkeltdosis på 2.500 mg metamizol og en maksimal daglig dosis på 5.000 mg metamizol.

Den anbefalede orale enkeltdosis hos voksne og unge i alderen 15 år eller derover er også 500-1.000 mg. En enkeltdosis kan tages op til 4 gange dagligt med 6-8 timers mellemrum, dvs. en maksimal daglig dosis på 4.000 mg.

Hos børn og unge op til 14 år anbefales en dosis på 8-16 mg metamizol pr. kg legemsvægt som enkeltdosis. Enkeltdosen kan tages op til 4 gange dagligt med 6-8 timers mellemrum. Der findes aldersrelevante formuleringer (orale dråber, injektionsvæske, opløsning).

CHMP bemærkede desuden, at to nylige studier viste, at intravenøse enkeltdoser af metamizol til forebyggelse eller behandling af postoperative smerter var sikre hos flere end 400 spædbørn under 1 år (Fieler M *et al.* 2015¹, Sümpelmann R *et al.* 2017²). Dermed kan de mere indgribende intramuskulære injektioner undgås, idet intravenøs indgift anses for at være et egnet alternativ. Derudover vurderes en generel afvisning af brugen af metamizol hos spædbørn under 3 måneder ikke at være berettiget, eftersom der ikke var nogen særlige betænkeligheder i de studier, hvor der indgik patienter i denne aldersgruppe.

Der var ingen tilgængelige oplysninger, der understøttede en ændring i doseringsanbefalingerne for stikpille-formuleringen på 100 mg og 200 mg samt kombinationsprodukterne. Disse produkter er ikke godkendt i større dele af EU, og derfor er de tilgængelige oplysninger begrænsede.

Med hensyn til graviditet og amning er data begrænsede, men der er ikke evidens for teratogene eller embryotoksiske virkninger ved metamizol ved brug i løbet af første trimester. Der er dog evidens for fostertoksicitet i form af nedsat nyrefunktion og konstriktion af ductus arteriosus ved brug af stoffet i tredje trimester, og derfor vurderede udvalget, at metamizol bør være kontraindiceret i tredje trimester.

Udvalget bemærkede også, at metamizols metabolitter passerer over i modermælk i betydelige mængder, og anbefalede derfor, at gentagen brug af metamizol under amning bør undgås. I tilfælde af en enkelt administration af metamizol bør modermælk bortskaffes i 48 timer bagefter, før amning kan genoptages.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

- Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) gennemførte proceduren vedrørende metamizolholdige lægemidler i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget vurderede de identificerede forskelle i produktinformationen for metamizolholdige lægemidler i forhold til den maksimale daglige dosis og brugen af metamizol under graviditet og amning.
- Udvalget gennemgik alle fremlagte oplysninger i forhold til den maksimale daglige dosis og brugen af metamizol under graviditet og amning.
- Udvalget konkluderede, at doseringsanbefalingerne for metamizolholdige lægemidler bør harmoniseres. Udvalget fandt også, at metamizolholdige lægemidler bør kontraindiceres i tredje trimester af en graviditet som følge af risiciene for nedsat nyrefunktion og konstriktion af ductus arteriosus hos fosteret.

I lyset af ovenstående mener komitéen, at benefit/risk-forholdet for metamizolholdige lægemidler er uændret under forudsætning af, at de aftalte ændringer indføres i produktinformationen.

Udvalget anbefaler som følge heraf ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for metamizolholdige lægemidler.

¹ Fieler 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 Sümpelmann 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.