

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στο πλαίσιο αιτήματος μη επείγουσας κοινοποίησης διερευνήθηκαν η μέγιστη ημερήσια δόση και οι αντενδείξεις κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας όλων των εγκεκριμένων στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη. Από την έρευνα που πραγματοποιήθηκε προέκυψε ότι η μέγιστη ημερήσια δόση μεταμιζόλης που αναγράφεται στις πληροφορίες προϊόντος των διάφορων φαρμακευτικών προϊόντων κυμαίνεται από 1,5 g έως 6 g. Επίσης, διαπιστώθηκαν αποκλίσεις όσον αφορά τις αντενδείξεις κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Η δραστική ουσία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας σε ορισμένα κράτη μέλη, ενώ σε άλλα αντενδείκνυται μόνο κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Επιπλέον, σε κάποια κράτη μέλη η ουσία αντενδείκνυται κατά το πρώτο και τρίτο τρίμηνο της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Δεδομένων των γνωστών κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση μεταμιζόλης, οι διαφορές στις πληροφορίες προϊόντος ανά την ΕΕ όσον αφορά τα προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη εγείρουν ανησυχία. Η Πολωνία έκρινε ότι είναι προς το συμφέρον της Ένωσης να εναρμονιστούν στην ΕΕ οι πληροφορίες αναφορικά με τη μέγιστη ημερήσια δόση και τις αντενδείξεις κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας που αναγράφονται στις πληροφορίες προϊόντος.

Ως εκ τούτου, στις 26 Απριλίου 2018 η Πολωνία κίνησε τη διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από την CHMP να αξιολογήσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη μέγιστη ημερήσια δόση και τις αντενδείξεις κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας και να εκδώσει γνώμη σχετικά με το κατά πόσον οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθούν.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η δραστική ουσία μεταμιζόλη (επίσης γνωστή ως διπυρόνη) είναι ένα μη εθιστικό πυραζολονικό αναλγητικό, σπασμολυτικό και αντιπυρετικό φάρμακο με ήπια αντιφλεγμονώδη δράση. Η μεταμιζόλη διατίθεται υπό μορφή δισκίων (επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο ή διασπειρόμενων), πόσιμων σταγόνων, ενέσιμου διαλύματος και υπόθετων. Η ουσία διατίθεται ως μονοσυστατικό προϊόν, αλλά και σε διάφορα προϊόντα συνδυασμού.

Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η μεταμιζόλη και ο κύριος μεταβολίτης της, η 4-μεθυλ-αμινο-αντιπυρίνη (ΜΑΑ), ενδέχεται να έχουν έναν συνδυαστικό κεντρικό και περιφερειακό μηχανισμό δράσης, ο οποίος αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών (PG) μέσω αλληλεπίδρασης με διάφορες κυκλοοξυγενάσες (COX) και επιφέρει αλλαγές στον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος. Εκτός από την περιφερειακή αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών, εικάζεται ότι υπάρχουν και έχουν καταγραφεί και κεντρικές δραστηριότητες. Ωστόσο, η εικόνα του τρόπου δράσης παραμένει έως σήμερα αποσπασματική.

Οι τρέχουσες ενδείξεις της μεταμιζόλης (ως μονοσυστατικού προϊόντος) είναι οξύς, έντονος πόνος μετά από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση, επώδυνος κοιλικός, νεοπλασιακός πόνος, άλλος οξύς ή χρόνιος πόνος, σε περίπτωση που αντενδείκνυνται άλλα θεραπευτικά μέτρα, καθώς και υψηλός πυρετός που δεν υποχωρεί με άλλα μέσα.

Η μεταμιζόλη συνδέεται με ακοκκιοκυττάρωση και αναφυλακτική καταπληξία. Παρότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη έχουν αποσυρθεί σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ λόγω του κινδύνου ακοκκιοκυττάρωσης, σε άλλες χώρες όπως η Ισπανία, η Πολωνία και η Γερμανία η μεταμιζόλη χρησιμοποιείται ευρέως.

Η επιτροπή, αφού αξιολόγησε τα στοιχεία, εισηγήθηκε παρεντερική εφάπαξ δόση 500 - 1.000 mg για τους ενήλικες και τους εφήβους ηλικίας άνω των 15 ετών. Η εφάπαξ δόση μπορεί να λαμβάνεται έως 4 φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα 6-8 ωρών. Τουτέστιν, η μέγιστη ημερήσια δόση ανέρχεται σε 4.000

mg. Ωστόσο, εάν χρειαστεί, επιτρέπεται να χορηγηθεί παρεντερικά εφάπαξ δόση 2.500 mg μεταμιζόλης και μέγιστη ημερήσια δόση 5.000 mg μεταμιζόλης.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση από το στόμα στους ενήλικες και στους εφήβους ηλικίας άνω των 15 ετών είναι επίσης 500 έως 1.000 mg. Η εφάπαξ δόση μπορεί να λαμβάνεται έως 4 φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα 6-8 ωρών. Τουτέστιν, η μέγιστη ημερήσια δόση ανέρχεται σε 4.000 mg.

Στα παιδιά και στους εφήβους ηλικίας έως 14 ετών συνιστάται εφάπαξ δόση 8–16 mg μεταμιζόλης ανά κιλό σωματικού βάρους. Η δόση αυτή μπορεί να λαμβάνεται έως και 4 φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα 6-8 ωρών. Για τις ηλικίες αυτές διατίθενται κατάλληλες μορφές σκευασμάτων (πόσιμες σταγόνες, ενέσιμο διάλυμα).

Η CHMP επισήμανε επίσης ότι σύμφωνα με δύο πρόσφατες μελέτες οι εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις μεταμιζόλης που χρησιμοποιήθηκαν για την πρόληψη ή τη θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου ήταν ασφαλείς σε περισσότερα από 400 βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). Κατά συνέπεια, η πιο επώδυνη μέθοδος της ενδομυϊκής χορήγησης μπορεί να αποφευχθεί, δεδομένου ότι η ενδοφλέβια χορήγηση θεωρείται πρόσφορη εναλλακτική. Επιπλέον, η γενική απόρριψη της χρήσης μεταμιζόλης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών δεν κρίνεται αιτιολογημένη, αφού δεν προέκυψαν ιδιαίτεροι λόγοι ανησυχίας από τις μελέτες στις οποίες μετείχαν ασθενείς από τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ της αλλαγής της συνιστώμενης δοσολογίας για τα υπόθετα των 100 mg και 200 mg, καθώς και για τα προϊόντα συνδυασμού. Τα εν λόγω προϊόντα δεν έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε μεγάλη κλίμακα στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, συνεπώς, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Όσον αφορά την κύηση και τη γαλουχία, από τα λιγοστά διαθέσιμα δεδομένα δεν προκύπτει τερατογόνος ή εμβρυοτοξική δράση της μεταμιζόλης κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας για το έμβρυο κατά το τρίτο τρίμηνο, οι οποίες σχετίζονται με νεφρική δυσλειτουργία και συστολή του αορτικού πόρου. Για τον λόγο αυτό, η επιτροπή έκρινε ότι η μεταμιζόλη πρέπει να αντενδείκνυται κατά το τρίτο τρίμηνο.

Η επιτροπή επισήμανε περαιτέρω ότι οι μεταβολίτες της μεταμιζόλης περνούν στο μητρικό γάλα σε σημαντικές ποσότητες και, κατά συνέπεια, εισηγήθηκε την αποφυγή της επαναλαμβανόμενης χρήσης μεταμιζόλης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Σε περίπτωση εφάπαξ χορήγησης μεταμιζόλης το μητρικό γάλα πρέπει να απορρίπτεται για διάστημα 48 ωρών πριν τη συνέχιση της γαλουχίας.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη.
- Η επιτροπή εξέτασε τις διαπιστωθείσες αποκλίσεις στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη όσον αφορά τη μέγιστη ημερήσια δόση και τη χρήση μεταμιζόλης κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.
- Η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν σε σχέση με τη μέγιστη ημερήσια δόση και τη χρήση μεταμιζόλης κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

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 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.

- Η επιτροπή έκρινε ότι οι συνιστώμενες δοσολογίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη πρέπει να εναρμονιστούν. Η επιτροπή έκρινε επίσης ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη πρέπει να αντενδείκνυνται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης λόγω των κινδύνων νεφρικής δυσλειτουργίας και συστολής του αορτικού πόρου για το έμβρυο.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεταμιζόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεταμιζόλη.