

## **II lisa**

### **Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

Mitte-kiireloomulise teabe (NUI) taotluse raames uuriti kõigi Euroopa Liidus (EL) müügiloaga metamisooli sisaldavate ravimite maksimaalset ööpäevast annust ning rasedus- ja imetamisaegseid vastunäidustusi. Uurimise tulemusena täheldati, et eri ravimite ravimiteabes on metamisooli maksimaalne ööpäevane annus vahemikus 1,5 g...6 g. Leiti ka rasedus- ja imetamisaegsete vastunäidustuste erinevusi. Metamisool on mõnes liikmesriigis raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud, kuid on muudes vastunäidustatud ainult raseduse 3. trimestril ja imetamise ajal. Mõnes liikmesriigis on metamisool vastunäidustatud raseduse 1. ja 3. trimestril ning imetamise ajal.

Arvestades teadaolevaid metamisooli kasutamise riske, tekitavad metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabe erinevused Euroopa Liidu liikmesriikides probleeme. Poola leidis, et liidu huvides on ühtlustada kõigi metamisooli sisaldavate ravimite maksimaalse ööpäevase annuse ning rasedus- ja imetamisaegsete vastunäidustuste teave kogu Euroopa Liidus.

Sel põhjusel tegi Poola 26. aprillil 2018 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise ja palus inimravimite komiteel hinnata kõiki kättesaadavaid andmeid maksimaalse ööpäevase annuse ning rasedus- ja imetamisaegsete vastunäidustuste kohta ning koostada arvamuse, kas asjaomaseid müügilube tuleb muuta.

### Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Toimeaine metamisool (dipüroon) on sõltuvust mittetekitav pürasoolitüüpi analgeetikum, spasmolüütikum ja antipüreetikum, millel on ka nõrk põletikuvastane toime. Metamisooli turustatakse tablettidena (õhukese polümeerikattega või dispergeeruvad tabletid), suukaudsete tilkadena, süstelahusena ja rektaalsuposiitidena. Seda turustatakse ainuravimina ja mitme kombinatsioonravimina.

Metamisooli toimemehhanism ei ole täielikult teada. On andmeid, mis viitavad, et metamisoolil ja selle peamisel metaboliidil 4-metüülamino-antipüriinil (MAA) võib olla kombineeritud tsentraalne ja perifeerne toimemehhanism. Teadaolev toime on prostaglandiini sünteesi inhibeerimine, mis põhineb vastastoimel mitme tsüklooksügenaasiga, mis muudab arahhidoonhappe metabolismi. Lisaks perifeersele prostaglandiini sünteesi inhibeerimisele on välja pakutud ja dokumenteeritud tsentraalsed toimed. Sellele vaatamata ei ole toimemehhanism seni täielikult teada.

Ainsa toimeainena kasutatava metamisooli praegused näidustused on näiteks äge tugev valu pärast traumat või kirurgilist operatsiooni, valulikud koolikud, kasvajavalu, muu äge või krooniline valu, kui muud ravimeetmed on vastunäidustatud, ja kõrge palavik, mis ei reageeri muule ravile.

Metamisooli on seostatud agranulotsütoosi ja anafülaktilise šokiga. Kuigi paljudes Euroopa riikides ja USAs on metamisooli sisaldavate ravimite müügiluba agranulotsütoosi riski tõttu tagasi võetud, kasutatakse mitmes riigis, näiteks Hispaanias, Poolas ja Saksamaal, metamisooli sageli.

Hinnatud andmete alusel soovitas inimravimite komitee parenteraalse ühekordseks annuseks täiskasvanutel ja vähemalt 15-aastastel noorukitel 500...1000 mg. Ühekordset annust tohib võtta kuni 4 korda ööpäevas 6–8 tunni tagant, kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 4000 mg. Samas võib olla asjakohane ka lubada vajaduse korral metamisooli ühekordset parenteraalset annust 2500 mg ja maksimaalset ööpäevast annust 5000 mg.

Soovitatav ühekordne suukaudne annus täiskasvanutel ja vähemalt 15-aastastel noorukitel on samuti 500...1000 mg. Sellise ühekordse annuse tohib võtta kuni 4 korda ööpäevas 6–8 tunni tagant, kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 4000 mg.

Lastel ja kuni 14-aastastel noorukitel on soovitatav ühekordne annus 8...16 mg metamisooli kehamassi kg kohta. Selle ühekordse annuse tohib võtta kuni 4 korda ööpäevas 6–8 tunni tagant. Olemas on vanusega kohandatud ravimvormid (suukaudsed tilgad, süstelahus).

Inimravimite komitee märkis ka, et kaks hiljutist uuringut tõendasid, et metamisooli ühekordne intravenoosne annus kasutamisel operatsioonijärgse valu ennetamisel või ravis oli ohutu rohkem kui 400 alla 1-aastaselt imikul (Fieler M et al. 2015<sup>1</sup>, Sumpelmann R et al. 2017<sup>2</sup>). Seega saaks vältida sekkuvamaid intramuskulaarseid süste, sest intravenoosset manustamist võib pidada sobivaks alternatiiviks. Peale selle ei peetud metamisooli kasutamise üldist keelamist alla 3 kuu vanustel lastel põhjendatuks, sest selle vanuserühma patsiente hõlmanud uuringutes ei ilmnunud erilisi probleeme.

Puudusid andmed, mis toetaksid 100 mg ja 200 mg rektaalsuposiidi ning kombinatsioonravimite annustamissoovituste muutmist. Nendel ravimitel on Euroopa Liidus müügilube vähe ja seepärast on andmete kättesaadavus piiratud.

Kuigi rasedus- ja imetamisaegse kasutamise andmed on piiratud, puuduvad tõendid metamisooli teratogeensete ja embrüotoksiliste toimete kohta kasutamisel raseduse 1. trimestril. Samas on tõendeid fetotoksilisuse kohta (loote neerukahjustus ja arterioosjuha ahenemine) kasutamisel raseduse 3. trimestril, mistõttu on komitee arvamusel, et metamisooli kasutamine peab olema 3. trimestril vastunäidustatud.

Komitee märkis ka, et metamisooli metaboliidid erituvad olulises koguses rinnapiima, ja soovitas seetõttu vältida metamisooli korduvat kasutamist imetamise ajal. Metamisooli ühekordse manustamise järel tuleb rinnapiim 48 tunni jooksul ära visata, enne kui imetamist tohib jätkata.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

- Inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust metamisooli sisaldavate ravimite kohta.
- Komitee arutas tuvastatud erinevusi metamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabes seoses metamisooli maksimaalse ööpäevase annuse ning rasedus- ja imetamisaegse kasutamisega.
- Komitee vaatas läbi kõik esitatud andmed metamisooli maksimaalse ööpäevase annuse ning rasedus- ja imetamisaegse kasutamise kohta.
- Komitee otsustas, et metamisooli sisaldavate ravimite annustamissoovitused tuleb ühtlustada. Samuti leidis komitee, et metamisooli sisaldavad ravimid peavad olema vastunäidustatud raseduse 3. trimestril loote neerukahjustuse ja arterioosjuha ahenemise riski tõttu.

Seda arvestades on komitee arvamusel, et metamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Seega soovib komitee muuta metamisooli sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.