

## **Liite II**

### **Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Muita kuin kiireellisiä tietoja koskevan pyynnön puitteissa tutkittiin kaikkien Euroopan unionissa (EU) hyväksytyjen metamitsolia sisältävien valmisteiden päivittäistä enimmäisannosta ja vasta-aiheita raskauden ja imetyksen aikana. Tutkimuksen tuloksena havaittiin, että eri lääkevalmisteiden valmistetiedoissa esitetty metamitsolin päivittäinen enimmäisannos vaihteli välillä 1,5–6 g. Eroja huomattiin myös raskauteen ja imetykseen liittyvissä vasta-aiheissa. Joissakin jäsenvaltiossa raskaus ja imetys ovat vasta-aiheista vaikuttavan aineen osalta, kun taas joissakin jäsenvaltioissa vain raskauden viimeinen kolmannes ja imetys ovat vasta-aiheisia. Lisäksi joissakin jäsenvaltioissa raskauden ensimmäinen ja viimeinen kolmannes ja imetys ovat vasta-aiheisia.

Metamitsolia sisältävien lääkkeiden valmistetietojen erot EU:n eri jäsenmaissa herättävät huolta metamitsolin käyttöön liittyvien tunnettujen riskien takia. Puola katsoi, että on unionin edun mukaista yhdenmukaistaa tiedot päivittäisestä enimmäisannoksesta ja raskaudesta ja imetyksestä vasta-aiheina kaikkien metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin EU:ssa.

Puola panikin asian vireille 26. huhtikuuta 2018 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla ja pyysi lääkevalmistekomiteaa (komitea) arvioimaan kaikki saatavilla olevat tiedot päivittäisestä enimmäisannoksesta ja raskaudesta ja imetyksestä vasta-aiheina sekä antamaan lausunnon siitä, onko kyseessä olevia myyntilupia muutettava.

### Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Vaikuttava aine eli metamitsoli (tunnetaan myös dipyroneina) on riippuvuutta aiheuttamaton pyratsolityyppinen kipulääke, spasmolyttinen lääke ja kuumelääke, jonka tulehdusta estävät vaikutukset ovat vähäiset. Metamitsolia on saatavilla tabletteina (kalvopäällysteiset tai dispergoituvat tabletit), suun kautta otettavina tippoina, injektio-esteinä, liuoksena, ja peräpuikkoina. Sitä on saatavana yksikomponenttisena valmisteena, mutta sitä on myös useissa yhdistelmätuotteissa.

Vaikutusmekanismia ei tunneta täysin. Joidenkin tietojen perusteella metamitsolin ja sen tärkeimmän metaboliitin eli 4-metyyli-aminoantipyriinin (MAA) vaikutusmekanismi saattaa olla sekä sentraalinen että perifeerinen. Prostaglandiinisynteesin esto tunnetaan eri syklo-oksigenaasien yhteisvaikutuksen perusteella, mikä saa aikaan muutoksia arakidonihapon aineenvaihdunnassa. Prostaglandiinisynteesin perifeerisen eston lisäksi sentraalisista vaikutuksista on esitetty oletuksia ja niitä on dokumentoitu. Vaikutustapaa ei kuitenkaan ole täysin selvitetty tähän mennessä.

Tämänhetkisiin metamitsolin (ainoana ainesosana) käyttöaiheisiin sisältyvät akuutti kova kipu vamman tai kirurgisen toimenpiteen jälkeen, kipua aiheuttava koliikki, kasvaimesta aiheutuva kipu, muu akuutti tai krooninen kipu, jos muut hoitotoimet ovat vasta-aiheisia, ja korkea kuume, johon muut toimenpiteet eivät tehoa.

Metamitsolin on katsottu liittyvän agranulosytoosiin ja anafylaktiseen sokkiin. Vaikka metamitsolia sisältäviä lääkevalmisteita on vedetty pois markkinoilta useissa Euroopan maissa ja myös Yhdysvalloissa agranulosytoosin riskin takia, joissakin maissa, kuten Espanjassa, Puolassa ja Saksassa, metamitsolin käyttö on yleistä.

Arvioitujen tietojen perusteella komitea suosittelee yksittäistä parenteraalista 500–1 000 mg:n annosta aikuisille ja vähintään 15-vuotiaille nuorille. Yksittäisen annoksen voi ottaa enintään neljästi päivässä 6–8 tunnin välein, jolloin päivittäinen enimmäisannos on 4 000 mg. On kuitenkin asianmukaista sallia tarvittaessa yksittäinen parenteraalinen 2 500 mg:n metamitsoliannos ja päivittäiseksi enimmäisannokseksi 5 000 mg metamitsolia.

Suosittelun suun kautta otettava yksittäinen annos aikuisille ja vähintään 15-vuotiaille nuorille on siis 500–1 000 mg. Yksittäisen annoksen voi ottaa enintään neljästi päivässä 6–8 tunnin välein, jolloin päivittäinen enimmäisannos on 4 000 mg.

Lasten ja enintään 14-vuotiaiden nuorten annokseksi suositellaan yksittäisenä annoksena 8–16 mg metamitsolia kehon painokiloa kohti. Tällaisen yksittäisen annoksen voi ottaa enintään neljästi päivässä 6–8 tunnin välein. Saatavilla on eri-ikäisille sopivia valmistemuotoja (suun kautta otettavat tipat, injektioneste, liuos).

Komitea pani lisäksi merkille, että kahdessa äskettäin valmistuneessa tutkimuksessa osoitettiin, että yksittäiset laskimoon annettavat metamitsoliannokset, joita käytettiin leikkauksen jälkeisen kivun estämiseen tai hoitoon, olivat turvallisia yli neljänsadan alle 1-vuotiaan lapsen otoksessa (Fieler M. et al. 2015<sup>1</sup>, Sumpelmann R. et al. 2017<sup>2</sup>). Näin ollen intrusiivisempia lihaksensisäisiä injektioita voitaisiin välttää, sillä laskimoon annostelusta pidetään soveltuvana vaihtoehtona. Lisäksi alle kolmikuisille vauvoille annettavan metamitsolin käytön yleistä kieltämistä ei pidetä perusteltuna siksi, että tutkimuksissa, joissa oli kyseisen ikäryhmän potilaita, ei havaittu erityisiä huolenaiheita.

Mitkään saatavilla olevat tiedot eivät tukeneet muutosten tekemistä 100 mg:n ja 200 mg:n annoksina annettavien peräpuikkovalmisteiden tai yhdistelmätuotteiden annostussuosituksiin. Nämä valmisteet eivät ole laajalti hyväksytyjä Euroopan unionissa, minkä takia tietojen saatavuus on rajallista.

Raskauden ja imetyksen osalta ei ole osoitettu, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana käytetyllä metamitsolilla olisi teratogeenisiä tai alkiotoksisia vaikutuksia, joskin tiedot ovat rajallisia. Sikiötoksisuudesta sikiön munuaisvaurioiden ja valtimotiehyen kuroutumisen osalta on kuitenkin todisteita, kun metamitsolia on käytetty raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, minkä takia komitea katsoi, että metamitsolia ei pidä määrätä raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Komitea pani myös merkille, että huomattavia määriä metamitsolin metaboliitteja siirtyy äidinmaitoon, minkä takia se suosittelee, että metamitsolin toistuvaa käyttöä imetyksen aikana on vältettävä. Yksittäisen metamitsoliannoksen tapauksessa äidinmaitoa ei saa antaa 48 tuntiin, minkä jälkeen imetyksen voi jälleen aloittaa.

### **Komitean lausunnon perusteet**

- Lääkevalmistekomitea tarkasteli metamitsolia sisältäviä lääkevalmisteita direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä.
- Komitea tarkasteli metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedoissa havaittuja eroavaisuuksia, jotka liittyvät päivittäiseen enimmäisannokseen ja metamitsolin käyttöön raskauden ja imetyksen aikana.
- Komitea arvioi kaikki toimitetut tiedot, jotka koskivat päivittäistä enimmäisannosta ja metamitsolin käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.
- Komitea arvioi, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden annostussuosituksukset on yhdenmukaistettava. Komitea katsoi myös, että metamitsolia sisältäviä lääkevalmisteita ei pidä määrätä raskauden viimeisen kolmanneksen aikana sikiön munuaisten vaurioihin ja valtimotiehyen kuroutumiseen liittyvien riskien takia.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde pysyy muuttumattomana, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että metamitsolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

<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.