

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

U okviru zahtjeva za informacije koje ne zahtijevaju hitno postupanje istražena je najveća dopuštena dnevna doza i kontraindikacije tijekom trudnoće i dojenja za sve proizvode odobrene u Europskoj uniji (EU) koji sadržavaju metamizol. Rezultati istraživanja pokazali su da najveća dopuštena dnevna doza metamizola navedena u informacijama o lijeku za različite lijekove varira od 1,5 g do 6 g. Odstupanja su uočena i kod kontraindikacija tijekom trudnoće i dojenja. Djelatna tvar je kontraindicirana tijekom trudnoće i dojenja u nekim državama članicama, dok je u drugima kontraindicirana samo u trećem tromjesečju trudnoće i tijekom dojenja; nadalje, u nekim je državama članicama kontraindicirana u prvom i trećem tromjesečju trudnoće i tijekom dojenja.

U pogledu poznatih rizika povezanih s primjenom metamizola, razlike između informacija o lijeku za lijekove koji sadržavaju metamizol diljem država članica EU-a uzrokuju zabrinutost. Poljska smatra da je u interesu Unije uskladiti informacije o najvećoj dopuštenoj dnevnoj dozi i kontraindikacijama tijekom trudnoće i dojenja u informacijama o lijeku za sve lijekove u EU-u koji sadržavaju metamizol.

Poljska je stoga 26. travnja 2018. pokrenula arbitražni postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ i od Odbora za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zatražila da ocijeni sve dostupne podatke o najvećoj dopuštenoj dnevnoj dozi i njezinim kontraindikacijama tijekom trudnoće i dojenja te da objavi mišljenje o tome treba li izmijeniti predmetna odobrenja za stavljanje u promet.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Djelatna tvar metamizol (poznat i pod nazivom dipiron) je pirazolni analgetik, spazmolitik i antipiretik koji ne izaziva ovisnost sa slabim protuupalnim učinkom. Metamizol je dostupan u obliku tableta (filmom obložene tablete ili tablete za oralnu suspenziju), oralnih kapi, otopine za primjenu injekcijom i u obliku čepića. Dostupan je kao jednokomponentni preparat, ali i u više kombiniranih lijekova.

Mehanizam djelovanja nije potpuno jasan. Neki podatci upućuju na to da metamizol i njegov glavni metabolit 4-metil-amino-antipirin (MAA) može imati kombinirani centralni i periferni mehanizam djelovanja. Inhibicija sinteze prostaglandina poznata je na temelju interakcije s različitim ciklooksigenazama (COX), što uzrokuje promjene u metabolizmu arahidonske kiseline. Uz perifernu inhibiciju sinteze prostaglandina, pretpostavljene su i dokumentirane centralne aktivnosti. No, način djelovanja još uvijek nije u potpunosti razjašnjen.

Trenutačne indikacije za metamizol (kao jedini sastojak) uključuju snažnu akutnu bol nakon traume ili operacije, bolne grčeve, bol uzrokovanu tumorima, drugu akutnu ili kroničnu bol ako su druge terapijske mjere kontraindicirane, te visoku temperaturu koja ne reagira na druge mjere.

Metamizol se povezuje s agranulocitozom i anafilaktičkim šokom. Iako su zbog rizika od agranulocitoze lijekovi koji sadržavaju metamizol povučeni u nekoliko europskih zemalja te SAD-u, u drugim se zemljama poput Španjolske, Poljske i Njemačke metamizol često primjenjuje.

Na temelju ocijenjenih podataka Odbor je preporučio parenteralnu pojedinačnu dozu od 500 – 1 000 mg kod odraslih i adolescenata u dobi od 15 i više godina. Pojedinačna doza može se uzeti do četiri puta dnevno u intervalima od 6 do 8 sati, odnosno najveća dopuštena dnevna doza je 4 000 mg. Međutim, ako je neophodno, dopušteno je uzeti parenteralnu pojedinačnu dozu od 2 500 mg metamizola te najveću dopuštenu dnevnu dozu od 5 000 mg metamizola.

Preporučena pojedinačna peroralna doza kod odraslih i adolescenata u dobi od 15 i više godina također je 500 do 1 000 mg. Pojedinačna doza može se uzeti do četiri puta dnevno u intervalima od 6 do 8 sati, odnosno najviše 4 000 mg dnevno.

Kod djece i adolescenata u dobi do 14 godina preporučuje se pojedinačna doza od 8 do 16 mg metamizola po kilogramu tjelesne težine. Takva se pojedinačna doza može uzeti do četiri puta dnevno

u intervalima od 6 do 8 sati. Dostupne su formulacije prikladne određenoj dobi osobe (oralne kapi, otopina za injekciju).

Odbor za lijekove za humanu uporabu naglasio je i da su dva nedavna istraživanja pokazala da su pojedinačne intravenske doze metamizola koje se primjenjuju za prevenciju ili liječenje postoperativne boli bile sigurne kod više od 400 djece mlađe od jedne godine (Fieler M. et al. 2015.¹, Sumpelmann R. et al. 2017.²). Stoga bi se invazivnije intramuskularne injekcije mogle izbjegavati jer se intravenska primjena smatra prikladnijom alternativnom mogućnošću. Nadalje, opće odbacivanje primjene metamizola kod djece mlađe od tri mjeseca ne smatra se opravdanim na temelju činjenice da istraživanja koja su uključivala pacijente te dobne skupine nisu izazvala nikakvu posebnu zabrinutost.

Nisu bili dostupni podatci koji bi išli u prilog promjeni u preporukama za doziranje čepića od 100 mg i 200 mg, kao ni za kombinirane lijekove. Ti lijekovi nisu odobreni u cijeloj Europskoj uniji te je stoga dostupnost podataka ograničena.

U pogledu trudnoće i dojenja, ne postoji dokaz teratogenih ni embriotoksičnih učinaka metamizola kod primjene tijekom prvog tromjesečja iako su podatci ograničeni. Međutim, postoje dokazi fetotoksičnosti u pogledu oštećenja funkcije bubrega ploda i začepjenja ductusa arteriosusa kod primjene u trećem tromjesečju te Odbor stoga smatra da bi metamizol trebao biti kontraindiciran u trećem tromjesečju.

Odbor je isto tako primijetio da metaboliti metamizola ulaze u majčino mlijeko u znatnoj količini te stoga preporuča izbjegavanje višekratne primjene metamizola tijekom dojenja. Kod pojedinačne primjene metamizola s dojenjem se može nastaviti tek 48 sati nakon primjene, a u međuvremenu je potrebno baciti mlijeko.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

- Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) razmotrio je postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadržavaju metamizol.
- Odbor je razmotrio utvrđena odstupanja u informacijama o lijeku za lijekove koji sadržavaju metamizol u pogledu najveće dopuštene dnevne doze i primjene metamizola tijekom trudnoće i dojenja.
- Odbor je pregledao sve podnesene podatke povezane s najvećom dopuštenom dnevnom dozom i primjenom metamizola tijekom trudnoće i dojenja.
- Odbor je zaključio da preporuke za doziranje lijekova koji sadržavaju metamizol treba uskladiti. Odbor isto tako smatra da bi lijekovi koji sadržavaju metamizol trebali biti kontraindicirani u trećem tromjesečju trudnoće zbog rizika od oštećenja funkcije bubrega ploda i začepjenja ductusa arteriosusa.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadržavaju metamizol ostaje nepromijenjen pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.

Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju metamizol.

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.