

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Egy nem sürgős tájékoztatási kérelem keretében a maximális napi adagot, valamint a terhességre és szoptatásra vonatkozó ellenjavallatot vizsgálták az Európai Unióban (EU) engedélyezett összes metamizol tartalmú készítmény vonatkozásában. A vizsgálat eredményeként megfigyelték, hogy a különböző gyógyszerek kísérőirataiban feltüntetett maximális napi metamizol adag 1,5 g és 6 g között változik. A terhességre és szoptatásra vonatkozó ellenjavallat terén is észleltek eltéréseket. A hatóanyag egyes tagállamokban ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt, más országokban csupán a terhesség harmadik trimeszterében és a szoptatás alatt ellenjavallt; illetve egyes tagállamokban a terhesség első és harmadik trimeszterében és szoptatás alatt kontraindikált.

A metamizol alkalmazásával kapcsolatos, ismert kockázatok fényében a metamizol tartalmú gyógyszerek kísérőirataiban az EU tagállamok között észlelt különbségek aggályt vetnek fel. Lengyelország úgy ítélte meg, hogy az Unió érdekében áll, hogy harmonizálják az információkat a maximális napi adag, valamint a terhességre és szoptatásra vonatkozó ellenjavallat terén az EU-ban kapható összes metamizol tartalmú gyógyszer kísérőirataiban.

2018. április 26-án Lengyelország ezért a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a maximális napi adaggal, valamint a terhességre és szoptatásra vonatkozó ellenjavallattal kapcsolatos összes adatot, és fogalmazza meg álláspontját arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket módosítsák-e.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

A hatóanyag, a metamizol (más néven dipiron) egy nem addiktív, pirazol típusú fájdalomcsillapító, görcsoldó és lázcsillapító gyógyszer gyenge gyulladásgátló hatásokkal. A metamizol tabletta (filmtabletta vagy diszpergálódó tabletta), belsőleges cseppek, oldatos injekció és kúp formájában kapható. Egykomponensű és számos kombinációs készítmény formájában forgalmazzák.

A hatásmechanizmus nem teljesen ismert. Egyes adatok arra utalnak, hogy a metamizol és fő metabolitja, a 4-metil-amino-antipirin (MAA) kombinált központi és perifériás hatásmechanizmussal rendelkezhet. A prosztaglandin (PG) szintézis gátlása ismeretes a különböző ciklooxygenázokkal (COX) való kölcsönhatás révén, ami az arachidonsav metabolizmusában eredményez változásokat. A PG szintézis perifériás gátlása mellett központi hatásokat is valószínűsítettek és dokumentáltak. Ennek ellenére a hatásmódról alkotott kép a mai napig sem teljes.

A metamizol jelenlegi javallatai közé tartozik (egyetlen összetevőként) az akut, súlyos fájdalom sérülés vagy műtét után, fájdalmas görcs, tumoros fájdalom, egyéb akut vagy krónikus fájdalom, ha más terápiás lehetőségek ellenjavalltak, valamint a magas láz, amely nem reagál egyéb intézkedésekre.

A metamizolt agranulocitózissal és anafilaxiás sokkal hozták összefüggésbe. Míg a metamizol tartalmú gyógyszereket számos európai országban és az Egyesült Államokban is visszavonták az agranulocitózis kockázata miatt, más országokban, például Spanyolországban, Lengyelországban és Németországban gyakran alkalmazzák.

A vizsgált adatok alapján a bizottság 500–1000 mg-os egyszeri parenterális adagot javasolt felnőttek és legalább 15 éves serdülők részére. Az egyszeri adagot naponta legfeljebb 4 alkalommal, 6–8 órás időközökkel lehet alkalmazni legfeljebb 4000 mg maximális napi dóziséig. Ugyanakkor szükség esetén megengedhető a 2500 mg-os egyszeri parenterális adag és az 5000 mg maximális napi metamizol adag.

A javasolt egyszeri adag szájon át felnőttek és legalább 15 éves serdülők számára szintén 500–1000 mg. Az egyszeri adagot legfeljebb napi 4 alkalommal, 6–8 órás időközökkel lehet alkalmazni legfeljebb 4000 mg maximális napi dóziséig.

Gyermekek és legfeljebb 14 éves serdülők számára testtömeg-kilogrammonként 8–16 mg metamizol javasolt egyszeri adagként. Ezt az egyszeri adagot naponta legfeljebb 4 alkalommal, 6–8 órás időközökkel lehet beadni. Az életkornak megfelelő gyógyszerformák (belsőleges cseppek, oldatos injekció) vannak forgalomban.

A CHMP továbbá megjegyezte, hogy két nemrégiben végzett vizsgálat kimutatta, hogy a műtét utáni fájdalom megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott egyszeri intravénás metamizol adag biztonságos volt több mint 400, 1 évesnél fiatalabb csecsemőnél (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). Ezáltal elkerülhető volt a kellemetlenebb intramuszkuláris injekció, mivel az intravénás alkalmazás megfelelő alternatív lehetőséget jelent. Ezenfelül nem tartották indokoltnak a metamizol 3 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél történő alkalmazásának általános elutasítását azon tény alapján, hogy nem merült fel különösebb aggály a vizsgálatok során, amelyekbe ilyen korú betegeket vontak be.

Nem álltak rendelkezésre adatok, amelyek alátámasztanák az adagolási javaslat módosítását a 100 mg és 200 mg adagban alkalmazott kúp gyógyszerforma, illetve a kombinációs készítmények esetén. Ezeket a készítményeket nem engedélyezték széles körben az Európai Unióban, ezáltal az elérhetőségük korlátozott.

A terhességet és szoptatást illetően, bár az adatok korlátozottak, nincs bizonyíték a metamizol teratogén vagy embriotoxikus hatásaira, amikor az első trimeszterben alkalmazzák. Ugyanakkor a bizonyítékok magzati toxicitásra utalnak magzati vesekárosodás és ductus arteriosus szűkület formájában, ha a gyógyszert a harmadik trimeszterben alkalmazzák, így a bizottság úgy vélte, hogy a metamizol legyen kontraindikált a harmadik trimeszterben.

A bizottság azt is megjegyezte, hogy a metamizol metabolitjai jelentős mennyiségben átjutnak az anyatejbe, ezért javasolt a szoptatás alatt a metamizol ismételt alkalmazását kerülni. A metamizol egyszeri alkalmazása esetén az anyatejet 48 óráig meg kell semmisíteni, mielőtt a szoptatást ismét folytatni lehet.

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.

A CHMP véleményének indoklása

- Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) megvizsgálta a metamizol tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság megvizsgálta a metamizol tartalmú gyógyszerek kísérőiratában azonosított eltéréseket a maximális napi adagra és a metamizol terhesség és szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan.
- A bizottság áttekintette a maximális napi adagra, valamint a metamizol terhesség és szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan benyújtott adatok összességét.
- A bizottság úgy vélte, hogy a metamizol tartalmú gyógyszerek adagolási javaslatát harmonizálni kell. A bizottság továbbá úgy ítélte meg, hogy a metamizol tartalmú gyógyszerek legyenek ellenjavalltak a terhesség harmadik trimeszterében a magzati vesekárosodás és ductus arteriosus szűkület kockázata miatt.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy a metamizol tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.

Ennek következtében a bizottság javasolja a metamizol tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeiben foglalt feltételek módosítását.