

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nell'ambito di una richiesta di informazioni non urgenti (NUI), sono state esaminate la dose massima giornaliera e le controindicazioni durante la gravidanza e l'allattamento per tutti i medicinali contenenti metamizolo autorizzati nell'Unione europea (UE). A seguito di questa indagine, è stato osservato che la dose massima giornaliera di metamizolo riportata nelle informazioni sul prodotto dei diversi medicinali varia da 1,5 g a 6 g. Per quanto riguarda le controindicazioni durante la gravidanza e l'allattamento, sono state rilevate discrepanze. Il principio attivo è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento in alcuni Stati membri, mentre in altri è controindicato solo nel terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento; inoltre, in alcuni Stati membri è controindicato nel primo e terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

In considerazione dei rischi noti associati all'uso di metamizolo, le differenze tra le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti metamizolo negli Stati membri dell'UE destano preoccupazione. La Polonia ha ritenuto che sia nell'interesse dell'Unione armonizzare le informazioni relative alla dose massima giornaliera e alle controindicazioni durante la gravidanza e l'allattamento nelle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti metamizolo nell'UE.

Il 26 aprile 2018 la Polonia ha quindi avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e ha chiesto al CHMP di valutare tutti i dati disponibili riguardanti la dose massima giornaliera e le relative controindicazioni sulla gravidanza e sull'allattamento e di esprimere un parere sull'opportunità di modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Riassunto generale della valutazione scientifica

Il principio attivo metamizolo (detto anche dipirone) è un farmaco analgesico, spasmolitico e antipiretico, con deboli effetti antinfiammatori, del tipo pirazolo, e non dà assuefazione. Metamizolo è disponibile in compresse (compressa rivestita con film o dispersibile), gocce orali, soluzione iniettabile e supposte. È disponibile come monocomponente ma anche in diversi medicinali combinati.

Il meccanismo d'azione non è del tutto noto. Alcuni dati suggeriscono che il metamizolo e il suo principale metabolita 4-metil-ammino-antipirina (MAA) potrebbero presentare un meccanismo d'azione combinato, centrale e periferico. È nota un'inibizione della sintesi delle prostaglandine (PG), basata sull'interazione con diverse cicloossigenasi (COX), con conseguenti alterazioni nel metabolismo dell'acido arachidonico. Oltre all'inibizione periferica della sintesi delle PG, sono state ipotizzate e documentate attività centrali. Tuttavia, l'immagine della modalità d'azione rimane incompleta a oggi.

Le indicazioni attuali per metamizolo (come unico componente) includono dolore acuto grave in seguito a un trauma o un intervento chirurgico, coliche dolorose, dolore tumorale, altro dolore acuto o cronico, se altre misure terapeutiche sono controindicate, e febbre alta, che non risponde ad altre misure.

Metamizolo è stato associato ad agranulocitosi e a shock anafilattico. Laddove i medicinali contenenti metamizolo sono stati ritirati in diversi paesi europei e anche negli Stati Uniti a causa del rischio di agranulocitosi, in altri paesi come la Spagna, la Polonia e la Germania, il metamizolo è frequentemente utilizzato.

Sulla base dei dati valutati, il comitato ha raccomandato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 15 anni una dose singola parenterale di 500-1 000 mg. Una singola dose può essere assunta fino a 4 volte al giorno a intervalli di 6-8 ore determinando una dose massima giornaliera di 4 000 mg. Tuttavia, è opportuno consentire, se necessario, una dose singola parenterale di 2 500 mg di metamizolo e una dose massima giornaliera di 5 000 mg di metamizolo.

Anche la dose singola orale raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 15 anni è di 500-1 000 mg. Una singola dose può essere assunta fino a 4 volte al giorno a intervalli di 6-8 ore determinando una dose massima giornaliera di 4 000 mg.

Nei bambini e negli adolescenti fino a 14 anni, la dose singola raccomandata è pari a 8-16 mg di metamizolo per kg di peso corporeo. Questa singola dose può essere assunta fino a 4 volte al giorno a intervalli di 6-8 ore. Sono disponibili formulazioni adeguate all'età (gocce orali, soluzione iniettabile).

Il CHMP ha altresì osservato che due studi recenti hanno dimostrato che dosi singole di metamizolo per via endovenosa utilizzate per la prevenzione o il trattamento del dolore postoperatorio si sono rivelate sicure in più di 400 bambini di età inferiore a 1 anno (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). In questo modo, possono essere evitate le iniezioni intramuscolari più invasive in quanto la somministrazione endovenosa è considerata un'opzione alternativa adeguata. Inoltre, un rifiuto generale del ricorso a metamizolo per la somministrazione a neonati di età inferiore ai 3 mesi non è considerato giustificato poiché non sono emerse particolari preoccupazioni dagli studi che includevano i pazienti di questa fascia di età.

Non erano disponibili dati a sostegno di una modifica delle raccomandazioni posologiche per le formulazioni in supposte dosate a 100 mg e 200 mg, nonché per i medicinali combinati. Questi medicinali non sono ampiamente autorizzati nell'Unione europea e quindi la disponibilità dei dati è limitata.

Per quanto riguarda la gravidanza e l'allattamento, anche se i dati sono limitati, non ci sono prove di effetti teratogeni o embriotossici del metamizolo se usato durante il 1° trimestre. Tuttavia, vi sono prove di tossicità fetale in termini di compromissione renale del feto e di costrizione del dotto arterioso se utilizzato nel terzo trimestre, per cui il comitato ha ritenuto che metamizolo debba essere controindicato durante il terzo trimestre.

Il comitato ha inoltre osservato che i metaboliti del metamizolo passano in quantità considerevoli nel latte materno e ha pertanto raccomandato di evitare l'uso ripetuto di metamizolo durante l'allattamento. Nel caso di una singola somministrazione di metamizolo, il latte materno deve essere buttato via per un periodo di 48 ore prima di poter riprendere l'allattamento.

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.

Motivi del parere del CHMP

- Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti metamizolo.
- Il comitato ha esaminato le divergenze individuate nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti metamizolo, relative alla dose massima giornaliera e all'uso di metamizolo durante la gravidanza e l'allattamento.
- Il comitato ha riesaminato la totalità dei dati presentati in relazione alla dose massima giornaliera e all'uso di metamizolo durante la gravidanza e l'allattamento.
- Il comitato ha concluso che le raccomandazioni posologiche per i medicinali contenenti metamizolo devono essere armonizzate. Il comitato ha inoltre ritenuto che i medicinali contenenti metamizolo debbano essere controindicati nel terzo trimestre di gravidanza a causa dei rischi di compromissione renale del feto e di costrizione del dotto arterioso.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metamizolo rimanga invariato, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Il comitato, di conseguenza, ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti metamizolo.