

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

In het kader van een niet-urgent informatieverzoek (NUI-verzoek) werden de maximale dagelijkse dosis en de contra-indicaties bij zwangerschap en borstvoeding onderzocht voor alle geneesmiddelen die metamizol bevatten die in de Europese Unie (EU) zijn goedgekeurd. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de maximale dagelijkse dosis metamizol die in de productinformatie van de verschillende geneesmiddelen is opgenomen varieert van 1,5 g tot 6 g. Met betrekking tot contra-indicaties bij zwangerschap en borstvoeding werden ook discrepanties vastgesteld. In sommige lidstaten wordt de werkzame stof gecontra-indiceerd bij zwangerschap en borstvoeding, terwijl deze in andere lidstaten alleen wordt gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap en borstvoeding; verder wordt de werkzame stof in sommige lidstaten gecontra-indiceerd tijdens het eerste en derde trimester van de zwangerschap en borstvoeding.

Gezien de bekende risico's in verband met het gebruik van metamizol zijn de verschillen in de productinformatie van geneesmiddelen die metamizol bevatten in de EU-lidstaten een aanleiding voor bezorgdheid. Polen was van oordeel dat het in het belang van de EU is om de informatie met betrekking tot de maximale dagelijkse dosis en contra-indicaties bij zwangerschap en borstvoeding in de productinformatie van alle geneesmiddelen die metamizol bevatten in de EU te harmoniseren.

Polen zette daarom op 26 april 2018 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en vroeg het CHMP alle beschikbare gegevens over de maximale dagelijkse dosis en de contra-indicaties bij zwangerschap en borstvoeding te beoordelen en een advies uit te brengen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gewijzigd.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De werkzame stof metamizol (ook aangeduid als dipyrone) is een niet-verslavend analgetisch, spasmolytisch en antipyretisch geneesmiddel met zwakke ontstekingsremmende effecten van het type pyrazol. Metamizol is verkrijgbaar in de vorm van tabletten (filmomhulde of dispergeerbare tabletten), orale druppels, oplossing voor injectie en zetpillen. Het is verkrijgbaar als product met één component maar ook verkrijgbaar in verschillende combinatiemiddelen.

Het werkingsmechanisme is niet precies bekend. Sommige gegevens duiden erop dat metamizol en de belangrijkste metaboliet ervan, 4-methyl-amino-antipyrine (MAA), mogelijk een gecombineerd centraal en perifeer werkingsmechanisme heeft. Het is bekend dat er remming van de prostaglandinesynthese (PG-synthese) optreedt, op basis van interactie met verschillende cyclo-oxygenases (COX), wat leidt tot veranderingen in het arachidonzuurmetabolisme. Naast perifere remming van PG-synthese zijn centrale activiteiten verondersteld en gedocumenteerd. Desondanks blijft het beeld van het werkingsmechanisme tot op heden onvolledig.

Huidige indicaties voor metamizol (als enige bestanddeel) zijn onder andere acute ernstige pijn na trauma of na een operatie, pijnlijke koliek, tumorpijn, andere acute of chronische pijn, als andere therapeutische maatregelen gecontra-indiceerd zijn, en hoge koorts die niet reageert op andere maatregelen.

Metamizol is in verband gebracht met agranulocytose en anafylactische shock. Vanwege het risico op agranulocytose werden geneesmiddelen die metamizol bevatten in verschillende Europese landen en ook in de VS uit de handel genomen, maar in andere landen zoals Spanje, Polen en Duitsland wordt metamizol vaak gebruikt.

Op basis van de beoordeelde gegevens deed het CHMP een aanbeveling voor het gebruik van een parenterale enkelvoudige dosis van 500–1000 mg bij volwassenen en jongeren van 15 jaar en ouder. Een enkelvoudige dosis kan maximaal viermaal daags met tussenpozen van 6–8 uur worden ingenomen, met een maximale dagelijkse dosis van 4000 mg. Het is echter gepast om, indien nodig, een parenterale enkelvoudige dosis van 2500 mg metamizol en een maximale dagelijkse dosis van 5000 mg metamizol toe te staan.

De aanbevolen orale enkelvoudige dosis bij volwassenen en jongeren van 15 jaar en ouder is ook 500 tot 1000 mg. Een enkelvoudige dosis kan maximaal viermaal daags met tussenpozen van 6–8 uur worden ingenomen, met een maximale dagelijkse dosis van 4000 mg.

Bij kinderen en jongeren tot 14 jaar oud wordt een dosis van 8–16 mg metamizol per kg lichaamsgewicht als enkelvoudige dosis aanbevolen. Deze enkelvoudige dosis kan maximaal viermaal daags worden ingenomen met tussenpozen van 6–8 uur. Er zijn op de leeftijd afgestemde formuleringen (orale druppels, oplossing voor injectie) verkrijgbaar.

Het CHMP wees er verder op dat enkelvoudige intraveneuze doses metamizol voor de preventie of behandeling van postoperatieve pijn in twee recente onderzoeken met meer dan 400 zuigelingen jonger dan één jaar veilig waren gebleken (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). De meer ingrijpende intramusculaire injecties kunnen dus worden vermeden aangezien intraveneuze toediening wordt gezien als een geschikt alternatief. Bovendien wordt een algehele afwijzing van het gebruik van metamizol voor toediening bij zuigelingen jonger dan drie maanden niet gerechtvaardigd geacht op basis van het feit dat er geen specifieke punten van zorg naar voren kwamen uit de onderzoeken waarbij patiënten in deze leeftijdsgroep betrokken waren.

Er waren geen gegevens beschikbaar ter ondersteuning van een wijziging van de dosisaanbevelingen voor de zetpilformuleringen met een dosis van 100 mg en 200 mg en voor de combinatiemiddelen. Deze middelen zijn niet algemeen goedgekeurd in de Europese Unie en de beschikbaarheid van gegevens is derhalve beperkt.

Wat zwangerschap en borstvoeding betreft: er zijn beperkte gegevens beschikbaar maar er is geen bewijs voor teratogene of embryotoxische effecten van metamizol wanneer het wordt gebruikt tijdens het eerste trimester. Er is echter bewijs voor fetotoxiciteit in termen van foetale nierinsufficiëntie en constrictie van de ductus arteriosus wanneer metamizol wordt gebruikt tijdens het derde trimester en het CHMP was derhalve van mening dat metamizol moet worden gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester.

Het CHMP merkte ook op dat de metaboliëten van metamizol in aanzienlijke hoeveelheden worden uitgescheiden in de moedermelk, en deed derhalve de aanbeveling dat herhaald gebruik van metamizol in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, moet worden vermeden. In het geval van enkelvoudige toediening van metamizol moet de moedermelk gedurende een periode van 48 uur worden weggegooid voordat de borstvoeding kan worden hervat.

Redenen voor het CHMP-advies

- Het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die metamizol bevatten in aanmerking genomen.

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.

- Het CHMP heeft de vastgestelde verschillen in de productinformatie van geneesmiddelen die metamizol bevatten met betrekking tot de maximale dagelijkse dosis en het gebruik van metamizol tijdens de zwangerschap en borstvoeding in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft het geheel aan ingediende gegevens met betrekking tot de maximale dagelijkse dosis en het gebruik van metamizol tijdens de zwangerschap en borstvoeding beoordeeld.
- Het CHMP was van oordeel dat de dosisaanbevelingen voor geneesmiddelen die metamizol bevatten moeten worden geharmoniseerd. Het CHMP was ook van oordeel dat geneesmiddelen die metamizol bevatten moeten worden gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap vanwege het risico of foetale nierinsufficiëntie en constrictie van de ductus arteriosus.

Gezien het bovenstaande concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die metamizol bevatten ongewijzigd blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt derhalve de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die metamizol bevatten aan.