

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

W ramach wniosku o udzielenie informacji poza trybem pilnym (Non Urgent Information, NUI) oceniono maksymalną dawkę dobową i przeciwwskazania do stosowania u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią w odniesieniu do wszystkich produktów zawierających metamizol dopuszczonych do stosowania na terenie Unii Europejskiej. W wyniku przeprowadzonej oceny stwierdzono, że wskazania maksymalnej dawki dobowej metamizolu w drukach informacyjnych poszczególnych produktów leczniczych mieszczą się w zakresie 1,5-6 g. Stwierdzono także rozbieżności dotyczące przeciwwskazań do stosowania metamizolu u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Substancja czynna jest przeciwwskazana do stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią w niektórych państwach członkowskich, natomiast w innych przeciwwskazania obejmują jedynie trzeci trymestr ciąży i okres karmienia piersią, a w niektórych państwach członkowskich przeciwwskazania obejmują pierwszy i trzeci trymestr ciąży i okres karmienia piersią.

Ze względu na znane zagrożenia związane ze stosowaniem metamizolu stwierdzone rozbieżności w treści informacji o produktach leczniczych zawierających metamizol w różnych państwach członkowskich budzą obawy. Polska uznała, że w interesie Unii leży harmonizacja informacji dotyczących maksymalnej dawki dobowej oraz przeciwwskazań do stosowania metamizolu w okresie ciąży i karmienia piersią w drukach informacyjnych wszystkich produktów zawierających metamizol w Unii Europejskiej.

Z tego względu w dniu 26 kwietnia 2018 r. Polska wszczęła procedurę wyjaśniającą zgodnie z artykułem 31 dyrektywy 2001/83/EC i zgłosiła do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wniosek o ocenę wszelkich dostępnych danych dotyczących maksymalnej dawki dobowej i przeciwwskazań do stosowania metamizolu w okresie ciąży i karmienia piersią i wydanie opinii co do zasadności wprowadzenia zmian w odpowiednich pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej**

Substancja czynna metamizol (inna nazwa dipiron) to niewywołująca uzależnienia pochodna pirazolu o działaniu przeciwbólowym, rozkurczowym i przeciwgorączkowym oraz słabym działaniu przeciwzapalnym. Metamizol jest dostępny w postaci tabletek (powlekanych lub rozpuszczalnych), kropli do stosowania doustnego, roztworu do wstrzyknięć i czopków. Lek jest dostępny w produktach jednoskładnikowych, ale także w pewnej liczbie preparatów złożonych.

Mechanizm działania metamizolu nie jest w pełni znany. Z niektórych danych wynika, że metamizol i jego główny metabolit 4-metyloaminoantypiryna (MAA) mogą mieć mieszany obwodowo-ośrodkowy mechanizm działania. Wiadomo, że metamizol hamuje syntezę prostaglandyn (PG) w mechanizmie interakcji z różnymi cyklooksygenazami (COX), co prowadzi do zmian metabolizmu kwasu arachidonowego. Oprócz obwodowego hamowania syntezy PG podejrzewano i udokumentowano ośrodkowe działanie leku. Mechanizm działania leku nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Obecnie wskazania do stosowania metamizolu (w preparatach jednoskładnikowych) obejmują nasilony ostry ból w następstwie urazu lub zabiegu chirurgicznego, bóle kolkowe, bóle nowotworowe, ból innego pochodzenia o charakterze ostrym lub przewlekłym, jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania innych środków leczniczych, oraz wysoką gorączkę nieobniżającą się po zastosowaniu innych środków.

Wykazano związek stosowania metamizolu z występowaniem agranulocytozy i wstrząsu anafilaktycznego. Chociaż w kilku krajach Europy oraz w USA produkty lecznicze zawierające metamizol wycofano z rynku ze względu na ryzyko wystąpienia agranulocytozy, w krajach, takich jak Hiszpania, Polska i Niemcy, jest to często stosowany lek.

Na podstawie ocenionych danych Komitet zalecił ustalenie dawki metamizolu przy jednokrotnym podaniu pozajelitowym u osób dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 15 lat na poziomie 500-1000 mg. Pojedyncze dawki można przyjmować nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6-8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 4000 mg. Jednakże w razie konieczności dozwolone jest podanie pozajelitowe leku w dawce pojedynczej 2500 mg i maksymalnej dawce dobowej 5000 mg.

Zalecana pojedyncza dawka doustna do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat lub starszej również wynosi 500-1000 mg. Lek w dawkach pojedynczych można podawać nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6-8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 4000 mg.

U dzieci i młodzieży w wieku do 14 lat zaleca się stosowanie metamizolu w dawce pojedynczej 8-16 mg/kg masy ciała. Pojedynczą dawkę można podawać nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6-8 godzin. Dostępne są postaci leku odpowiednie dla różnych grup wieku (krople do stosowania doustnego, roztwory do wstrzyknięć).

CHMP zauważył także, że w dwóch niedawno przeprowadzonych badaniach stwierdzono bezpieczeństwo stosowania metamizolu w pojedynczej dawce dożylniej w leczeniu lub profilaktyce bólu pooperacyjnego u ponad 400 niemowląt w pierwszym roku życia (Fieler M et al. <sup>1</sup>2015, Sumpelmann R et al. 2017<sup>2</sup>). Wynika z tego możliwość uniknięcia bardziej inwazyjnych wstrzyknięć domięśniowych, ponieważ podanie dożylne jest postrzegane jako odpowiednia alternatywna droga podania. Ponadto nie uważa się za uzasadnione całkowitego odrzucenia możliwości stosowania metamizolu u niemowląt w wieku do 3 miesięcy, gdyż w badaniach obejmujących pacjentów w tej grupie wieku nie stwierdzono szczególnych zagrożeń.

Nie były dostępne dane wskazujące na konieczność zmiany zaleceń dotyczących dawkowania czopków z metamizolem w dawce 100 mg lub 200 mg oraz preparatów złożonych. Takie produkty nie są szeroko dopuszczone do stosowania na terenie Unii Europejskiej, w związku z czym dostępne dane są ograniczone.

W odniesieniu do ciąży i okresu karmienia piersią mimo dostępności ograniczonej liczby danych nie ma dowodów na teratogenne ani embriotoksyczne działanie metamizolu stosowanego w 1. trymestrze ciąży. Istnieją jednak dowody na szkodliwy wpływ na płód (upośledzenie czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego) po podaniu metamizolu w trzecim trymestrze ciąży, w związku z czym Komitet uznał, że metamizol powinien być przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Komitet stwierdził ponadto, że metabolity metamizolu w znacznych ilościach przenikają do mleka matki, w związku z czym zalecił unikanie wielokrotnego stosowania metamizolu przez matki karmiące. Po jednokrotnym przyjęciu metamizolu w tym okresie matka powinna wylewać pokarm przez 2 doby.

#### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącej produktów leczniczych zawierających metamizol.

---

<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.

- Komitet rozważył stwierdzone rozbieżności w treści informacji o produktach leczniczych zawierających metamizol w odniesieniu do maksymalnej dawki dobowej oraz stosowania metamizolu w okresie ciąży i karmienia piersią.
- Komitet ocenił wszystkie dostarczone dane dotyczące maksymalnej dawki dobowej oraz stosowania metamizolu w okresie ciąży i karmienia piersią.
- Komitet uznał konieczność harmonizacji zaleceń dotyczących dawkowania produktów leczniczych zawierających metamizol. Komitet uznał także, że produkty lecznicze zawierające metamizol powinny być przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży ze względu na ryzyko wystąpienia upośledzenia czynności nerek płodu i zwężenia przewodu tętniczego.

W świetle powyższego Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających metamizol pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych.

W związku z tym Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających metamizol.