

## **Príloha II**

### **Vedecké závery**

## Vedecké závery

V rámci žiadosti o neurgentné informácie (NUI) sa skúmala maximálna denná dávka a kontraindikácie v tehotenstve a pri dojčení pre všetky lieky obsahujúce metamizol povolené v Európskej únii (EÚ). Výsledkom tohto preskúmania je zistenie, že maximálna denná dávka metamizolu uvedená v informáciách o lieku pre rôzne lieky je v rozsahu 1,5 g až 6 g. Zaznamenali sa rozdiely aj pokiaľ ide o kontraindikáciu v tehotenstve a pri dojčení. Účinná látka je v niektorých členských štátoch kontraindikovaná v tehotenstve a pri dojčení, zatiaľ čo v iných členských štátoch je kontraindikovaná len v treťom trimestri tehotenstva a pri dojčení; v niektorých členských štátoch je okrem toho kontraindikovaná v prvom a treťom trimestri tehotenstva a pri dojčení.

Vzhľadom na známe riziká súvisiace s použitím metamizolu vyvolávajú rozdiely v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce metamizol v členských štátoch EÚ výhrady. Poľsko usúdilo, že v záujme Únie je v EÚ harmonizovať v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce metamizol informáciu týkajúcu sa maximálnej dennej dávky a kontraindikácií v tehotenstve a pri dojčení.

Poľsko preto 26. apríla 2018 iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a výbor CHMP požiadalo, aby posúdil všetky dostupné údaje týkajúce sa maximálnej dennej dávky a kontraindikácií v tehotenstve a pri dojčení a aby vydal stanovisko, či sa príslušné povolenia na uvedenie na trh majú zmeniť.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Liečivo metamizol (nazýva sa tiež dipyrón) je nenávykové analgetikum pyrazolového typu, spazmolytikum a antipyretikum s miernym protizápalovým účinkom. Metamizol je dostupný vo forme tabliet (filmom obalená tableta alebo dispergovateľná tableta), perorálnych kvapiek, injekčného roztoku a čapíkov. Je dostupný ako monozložka, ale aj v niekoľkých kombinovaných liekoch.

Mechanizmus účinku nie je úplne známy. Z niektorých údajov vyplýva, že metamizol a jeho hlavný metabolit 4-metyl-amino-antipyrín (MAA) môžu mať kombinovaný centrálny a periférny mechanizmus účinku. Je známa inhibícia syntézy prostaglandínu (PG) na základe interakcie s rôznymi cyklooxygenázami (COX), čo vedie k zmenám v metabolizme kyseliny arachidónovej. Okrem periférnej inhibície syntézy PG sa predpokladá centrálny účinok, ktorý je dokumentovaný. Obraz spôsobu účinku však dodnes nie je úplný.

Súčasná indikácia pre metamizol (ako jednej zložky) zahŕňajú akútnu závažnú bolesť po traume alebo operácii, bolestivú koliku, bolesť spôsobenú nádorom, inú akútnu alebo chronickú bolesť, ak sú iné terapeutické opatrenia kontraindikované, a vysokú horúčku, ktorá neustupuje pri použití iných opatrení.

Metamizol súvisí s agranulocytózou a anafylaktickým šokom. Hoci lieky obsahujúce metamizol boli vzhľadom na riziko agranulocytózy v niekoľkých európskych krajinách a tiež v USA stiahnuté z trhu, v iných krajinách, ako je Španielsko, Poľsko a Nemecko, sa metamizol často používa.

Na základe posúdených údajov výbor odporučil u dospelých a dospelých vo veku 15 rokov alebo starších jednu parenterálnu dávku 500 – 1 000 mg. Jednu dávku možno užiť maximálne štyrikrát denne v intervaloch 6 – 8 hodín, čo vedie k maximálnej dennej dávke 4 000 mg. V prípade potreby je však vhodné podať jednu parenterálnu dávku 2 500 mg metamizolu a maximálnu dennú dávku 5 000 mg metamizolu.

Odporúčaná jedna perorálna dávka u dospelých a dospelých vo veku 15 rokov alebo starších je takisto 500 až 1 000 mg. Jednu dávku možno užiť maximálne štyrikrát denne v intervaloch 6 – 8 hodín, čo vedie k maximálnej dennej dávke 4 000 mg.

U detí a dospelých do 14 rokov sa odporúča jedna dávka 8 – 16 mg metamizolu na kg telesnej hmotnosti. Táto jedna dávka sa môže užiť maximálne štyrikrát denne v intervaloch najmenej 6 – 8 hodín. K dispozícii sú formy vhodné pre daný vek (perorálne kvapky, injekčný roztok).

Výbor CHMP ďalej konštatoval, že v dvoch nedávnych štúdiách sa preukázalo, že jednorazové intravenózne dávky metamizolu použité na prevenciu alebo liečbu bolesti po operácii boli bezpečné u viac než 400 dojčiat mladších ako jeden rok (Fieler M et al. 2015<sup>1</sup>, Sumpelmann R et al. 2017<sup>2</sup>). Keďže intravenózne podanie sa považuje za vhodnú alternatívnu možnosť, invazívnejším intramuskulárnym injekciám by sa mohlo predísť. Okrem toho, všeobecné odmietanie používania metamizolu u dojčiat mladších ako tri mesiace sa nepovažuje za odôvodnené na základe skutočnosti, že zo štúdií zahŕňajúcich pacientov z tejto vekovej skupiny nevyplývajú žiadne konkrétne výhrady.

Neboli dostupné žiadne údaje na podporu zmeny odporúčaní týkajúcich sa dávkovania pre čapíky s dávkou 100 mg a 200 mg, ako aj pre kombinované lieky. Tieto lieky nie sú v Európskej únii bežne povolené, a preto je dostupnosť údajov obmedzená.

Pokiaľ ide o tehotenstvo a laktáciu, hoci sú údaje obmedzené, nie sú dostupné žiadne dôkazy o teratogénnom alebo embryotoxickom účinku metamizolu pri použití počas prvého trimestra. K dispozícii sú však dôkazy o fetotoxicite, konkrétne porucha funkcie obličiek plodu a zúženie ductus arteriosus pri použití v treťom trimestri, a preto výbor usúdil, že metamizol má byť počas tretieho trimestra kontraindikovaný.

Výbor takisto konštatoval, že metabolity metamizolu prechádzajú v značných množstvách do materského mlieka, a preto odporučil vyhnúť sa počas dojčenia opakovanému použitiu metamizolu. V prípade jedného podania metamizolu sa má pred obnovením dojčenia zlikvidovať materské mlieko vyprodukované počas 48 hodín po podaní.

#### **Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP**

- Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce metamizol,
- výbor vzal na vedomie identifikované rozdiely v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce metamizol, pokiaľ ide o maximálnu dennú dávku a použitie metamizolu v tehotenstve a pri dojčení,
- výbor preskúmal celkové údaje predložené v súvislosti s maximálnou dennou dávkou a použitím metamizolu v tehotenstve a pri dojčení,
- výbor usúdil, že odporúčania týkajúce sa dávkovania liekov obsahujúcich metamizol sa majú harmonizovať. Výbor takisto usúdil, že lieky obsahujúce metamizol majú byť vzhľadom na riziká poruchy funkcie obličiek plodu a zúženie ductus arteriosus v treťom trimestri tehotenstva kontraindikované.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metamizol ostáva nezmenený a podlieha schváleným zmenám v informáciách o lieku.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce 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.