

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

V okviru zahtevka za nujne informacije (NUI) so bili za vsa zdravila, ki vsebujejo metamizol in so odobrena v Evropski uniji (EU), proučeni največji dnevni odmerki ter kontraindikacije med nosečnostjo in dojenjem. Pri tej preiskavi je bilo ugotovljeno, da se največji dnevni odmerek metamizola, ki je naveden v informacijah o zdravilu, za različna zdravila giblje od 1,5 g do 6 g. Kar zadeva kontraindikacije med nosečnostjo in dojenjem, so bile ugotovljene tudi neskladnosti. Ta učinkovina je v nekaterih državah kontraindicirana med nosečnostjo in dojenjem, v drugih pa je kontraindicirana samo v tretjem trimesečju nosečnosti in pri dojenju; v nekaterih državah članicah je kontraindicirana v prvem in tretjem trimesečju nosečnosti ter pri dojenju.

Glede na poznana tveganja, povezana z uporabo metamizola, vzbujajo zaskrbljenost razlike v informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo metamizol, med posameznimi državami članicami EU. Poljska je presodila, da je v interesu Evropske unije, da se za vsa zdravila v EU, ki vsebujejo metamizol, v informacijah o zdravilu uskladijo informacije o največjem dnevnem odmerku ter kontraindikacijah med nosečnostjo in dojenjem.

Poljska je zato 26. aprila 2018 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosila za oceno vseh razpoložljivih podatkov o največjem dnevnem odmerku ter kontraindikacijah med nosečnostjo in dojenjem ter izdajo mnenja o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom spremeniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Učinkovina metamizol (imenovana tudi dipiron) je analgetik pirazolske vrste, ki ne povzroča zasvojenosti, spazmolitik in antipiretik s šibkim protivnetnim učinkom. Na voljo je v obliki tablet (filmske ali disperzibilne tablete), peroralnih kapljic, raztopine za injiciranje in svečk. Na voljo je v monokomponentni obliki (z eno samo učinkovino), pa tudi v obliki več kombiniranih zdravil.

Mehanizem njegovega delovanja ni popolnoma pojasnjen. Nekateri podatki kažejo, da imata metamizol in njegov glavni presnovek 4-metil-amino-antipirin (MAA) morda kombinirani osrednji in periferni mehanizem delovanja. Znano je tudi zaviranje sinteze prostaglandinov (PG), ki temelji na medsebojnem delovanju z različnimi ciklooksigenazami (COX), ki povzročata spremembe presnove arahidonske kisline. Poleg perifernega zaviranja sinteze prostaglandinov je predpostavljeno in dokumentirano tudi osrednje delovanje. Kljub temu do zdaj ostaja slika načina delovanja nepopolna.

Trenutne indikacije za metamizol (kot edino učinkovino) vključujejo akutno hudo bolečino po poškodbi ali operaciji, boleče kolike, tumorsko bolečino, drugo akutno ali kronično bolečino, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani, in visoko vročino, ki se ne odzove na druge ukrepe.

Metamizol je povezan z agranulocitozo in anafilaktičnim šokom. Čeprav so bila zdravila, ki vsebujejo metamizol, v več evropskih državah in tudi v ZDA zaradi tveganja za agranulocitozo umaknjena, se v drugih državah, kot so Španija, Poljska in Nemčija, metamizol pogosto uporablja.

Na podlagi ocenjenih podatkov je odbor priporočil posamezen parenteralni odmerek pri odraslih in otrocih, starih 15 let ali več, ki je večji od 500–1 000 mg. Posamezen odmerek se lahko vzame do štirikrat dnevno v presledkih od 6 do 8 ur, v skupnem največjem dnevnem odmerku 4 000 mg. Vendar pa je po potrebi primerno dovoliti posamezen parenteralni odmerek 2 500 mg metamizola in največji dnevni odmerek 5 000 mg metamizola.

Tudi priporočeni posamezni peroralni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let ali več, je od 500 do 1 000 mg. Posamezen odmerek se lahko vzame do štirikrat dnevno v razmikih od 6 do 8 ur, v skupnem največjem dnevnem odmerku 4 000 mg.

Pri otrocih in mladostnikih, starih do vključno 14 let, se priporoča odmerek od 8 do 16 mg metamizola na kilogram telesne mase v obliki posameznega odmerka. Ta posamezen odmerek se lahko jemlje do štirikrat dnevno v presledkih od 6 do 8 ur. Na voljo so starosti primerne formulacije (peroralne kapljice, raztopina za injiciranje).

Odbor CHMP je poleg tega upošteval, da so se posamezni intravenski odmerki metamizola, ki se uporabljajo za zdravljenje pooperacijske bolečine, izkazali kot varni v dveh nedavnih študijah pri več kot 400 dojenčkih, mlajših od enega leta (Fieler, M. et al., 2015¹, Sumpelmann, R. et al. 2017²). Tako bi se bilo mogoče izogniti bolj invazivnim intramuskularnim injekcijam, saj velja intravensko dajanje za primerno nadomestno možnost. Poleg tega se splošna zavrnitev uporabe metamizola za dajanje dojenčkom, mlajšim od treh mesecev, ne šteje za upravičeno zaradi dejstva, da se v študijah, v katere so bili vključeni bolniki iz te starostne skupine, niso pojavili nobeni posebni pomisleki.

Na voljo ni bil noben podatek, ki bi podprl spremembo priporočil za odmerjanje pripravkov v obliki svečk z odmerkom 100 mg ali 200 mg ali kombiniranih zdravil. Ti izdelki v Evropski uniji niso splošno sprejeti, zato je razpoložljivost podatkov omejena.

Kar zadeva nosečnost in dojenje, so podatki sicer omejeni, vendar ni dokazov o teratogenem ali embriotoksičnem učinku metamizola pri uporabi v prvem trimesečju. Obstajajo pa dokazi o fetotoksičnosti v smislu okvare ledvic pri plodu in konstrikcije arterioznega duktusa ob uporabi v tretjem trimesečju, zato je odbor presodil, da mora biti metamizol v tretjem trimesečju kontraindiciran.

Odbor je upošteval tudi, da presnovki metamizola znatno prehajajo v materino mleko, zato je priporočil izogibanje večkratni uporabi metamizola ob dojenju. Ob posameznem odmerku metamizola je treba v naslednjih 48 urah materino mleko zavreči, preden se lahko dojenje nadaljuje.

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.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo metamizol.
- Odbor je obravnaval prepoznana razhajanja v informacijah o zdravilih za zdravila, ki vsebujejo metamizol, v zvezi z največjim dnevnim odmerkom in uporabo metamizola med nosečnostjo in dojenjem.
- Odbor je pregledal vse predložene podatke v zvezi z največjim dnevnim odmerkom ter uporabo metamizola med nosečnostjo in dojenjem.
- Odbor je presodil, da je treba priporočila za odmerjanje zdravil, ki vsebujejo metamizol, uskladiti. Poleg tega je presodil tudi, da so zdravila, ki vsebujejo metamizol, v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana zaradi tveganja za okvaro ledvic pri plodu in konstrikcije arterioznega duktusa.

Glede na zgoraj navedeno je odbor menil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metamizol, ostaja nespremenjeno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metamizol.