

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Efter en begäran om icke brådskande information undersöktes den maximala dagliga dosen och kontraindikationer vid graviditet och amning för alla metamizol-innehållande produkter som godkänts i EU. Denna undersökning visade att den maximala dagliga dosen av metamizol som återgavs i produktinformationen till de olika läkemedlen varierar mellan 1,5 g och 6 g. Dessutom noterades avvikelser vad gäller kontraindikationer vid graviditet och amning. Den aktiva substansen är i vissa medlemsstater kontraindicerad vid graviditet och amning, medan den i andra bara är kontraindicerad under graviditetens tredje trimester och vid amning; vidare är den i vissa medlemsstater kontraindicerad under graviditetens första och tredje trimester och vid amning.

Skillnaderna i produktinformationen till metamizol-innehållande läkemedel mellan EU:s medlemsstater väcker farhågor på grund av de kända riskerna vid användningen av metamizol. Polen ansåg att det ligger i EU:s intresse att informationen om maximal daglig dos och kontraindikationer vid graviditet och amning harmoniseras i produktinformationen till alla metamizol-innehållande läkemedel i EU.

Den 26 april 2018 inledde därför Polen ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, och begärde att CHMP skulle bedöma alla tillgängliga uppgifter om den maximala dagliga dosen och dess kontraindikationer vid graviditet och amning, samt utfärda ett yttrande om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör ändras.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Den aktiva substansen metamizol (även kallad dipyrone) är ett icke-beroendeframkallande smärtstillande, kramplösande och febernedsättande medel av pyrazoltyp med svaga antiinflammatoriska effekter. Metamizol finns som tabletter (filmdragerad tablett eller dispergerbar), orala droppar, injektionsvätska, lösning, samt suppositorier. Det finns som monokomponent men är också tillgängligt i flera kombinationsprodukter.

Verkningsmekanismen är inte helt utredd. Enligt vissa data kan metamizol och dess främsta metabolit 4-metylaminoantipyrin (MAA) ha en kombinerad central och perifer verkningsmekanism. En hämning av prostaglandin-syntesen (PG) är känd, som bygger på en interaktion med olika cyklooxygenaser (COX) och leder till förändringar i metabolismen av arakidonsyra. Utöver perifer hämning av PG-syntesen har centrala aktiviteter antagits och dokumenterats. Trots detta är bilden av verkningsmekanismen hittills ofullständig.

I de aktuella indikationerna för metamizol (som enda innehållsämne) ingår akut svår smärta efter trauma eller operation, smärtsam kolik, tumörsmärta, annan akut eller kronisk smärta, om andra terapeutiska åtgärder är kontraindicerade, samt hög feber, som inte svarar på andra åtgärder.

Metamizol har förknippats med agranulocytos och anafylaktisk chock. Medan metamizol-innehållande läkemedel drogs tillbaka i flera europeiska länder liksom i USA på grund av risken för agranulocytos, används metamizol ofta i andra länder såsom Spanien, Polen och Tyskland.

Baserat på de bedömda uppgifterna rekommenderade kommittén en parenteral enkeldos till vuxna och ungdomar från 15 års ålder på 500–1 000 mg. En enkeldos kan tas upp till 4 gånger dagligen med 6–8 timmars mellanrum, vilket ger en maximal daglig dos på 4 000 mg. Om så behövs bör dock en parenteral enkeldos på 2 500 mg metamizol tillåtas samt en maximal daglig dos på 5 000 mg metamizol.

Den rekommenderade orala enkeldosen till vuxna och ungdomar från 15 års ålder är också 500 till 1 000 mg. En enkeldos kan tas upp till 4 gånger dagligen med 6–8 timmars mellanrum, vilket ger en maximal daglig dos på 4 000 mg.

Hos barn och ungdomar upp till 14 år rekommenderas en dos på 8–16 mg metamizol per kg kroppsvikt som en enkeldos. Denna enkeldos kan tas upp till 4 gånger dagligen med 6–8 timmars mellanrum. Åldersanpassade sammansättningar (orala droppar, injektionsvätska, lösning) är tillgängliga.

CHMP noterade vidare att det av två nyligen utförda studier framgick att intravenösa enkeldoser av metamizol som används för behandling eller förebyggande av postoperativ smärta var säkra hos över 400 spädbarn under 1 års ålder (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). De mer invasiva intramuskulära injektionerna kan därför undvikas eftersom intravenös administrering ses som ett lämpligt behandlingsval. Dessutom anses det inte motiverat att allmänt förkasta användningen av metamizol för administrering till spädbarn under 3 månaders ålder, eftersom inga särskilda farhågor väcktes av studier som omfattade patienter i denna åldersgrupp.

Det fanns inga data som gav stöd åt ändrade doseringsrekommendationer för suppositorier som doseras vid 100 mg och 200 mg, eller för kombinationsprodukterna. Dessa produkter är inte allmänt godkända i EU, och tillgången till data är därför begränsad.

Vad gäller graviditet och amning är uppgifterna visserligen begränsade men finns det inga belägg för att metamizol utövar teratogena eller embryotoxiska effekter vid användning under 1:a trimestern. Det finns dock belägg för fostertoxicitet i form av njurinsufficiens och konstriktion av ductus arteriosus hos fostret vid användning under tredje trimestern, varför kommittén fann att metamizol ska kontraindiceras under tredje trimestern.

Kommittén konstaterade även att metamizols metaboliter passerar in i bröstmjölken i betydande mängder, och rekommenderade därför att upprepad användning av metamizol under amning ska undvikas. Vid enstaka administrering av metamizol ska bröstmjölken kastas under en period av 48 timmar innan amningen kan återupptas.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

- Kommittén för humanläkemedel (CHMP) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för metamizol-innehållande läkemedel.
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna i produktinformationen till metamizol-innehållande läkemedel, avseende maximal daglig dos och användning av metamizol under graviditet och amning.
- Kommittén har granskat samtliga inlämnade data vad gäller maximal daglig dos och användning av metamizol under graviditet och amning.
- Kommittén fann att doseringsrekommendationerna för metamizol-innehållande läkemedel bör harmoniseras. Kommittén fann även att metamizol-innehållande läkemedel bör kontraindiceras under graviditetens tredje trimester på grund av riskerna för njurinsufficiens och konstriktion av ductus arteriosus hos fostret.

Kommittén fann därför att nytta-riskförhållandet för metamizol-innehållande läkemedel förblir oförändrat förutsatt att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av metamizol-innehållande läkemedel.

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.