

Приложение II

Научни заключения

Научни заключения

В рамките на неспешно искане за предоставяне на информация (NUI) максималната дневна доза и противопоказанията по време на бременност и кърмене са изследвани за всички продукти, съдържащи метамизол, които са разрешени за употреба в Европейския съюз (ЕС). В резултат на това изследване е установено, че максималната дневна доза метамизол, отразена в продуктовата информация на различните лекарствени продукти, варира от 1,5 g до 6 g. По отношение на противопоказанието при бременност и кърмене също са отбелязани несъответствия. Активното вещество е противопоказано при бременност и кърмене в някои държави членки, докато в други е противопоказано само през третия триместър на бременността и при кърмене. Освен това в някои държави членки то е противопоказано през първия и третия триместър на бременността и при кърмене.

С оглед на известните рискове, свързани с употребата на метамизол, разликите между продуктовата информация на съдържащи метамизол лекарства в държавите-членки на ЕС пораждат загриженост. Полша счита, че е в интерес на Съюза да хармонизира информацията относно максималната дневна доза и противопоказанията по време на бременност и кърмене в продуктовата информация на всички съдържащи метамизол лекарствени продукти в ЕС.

Поради това на 26 април 2018 г. Полша задейства процедура за сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска CHMP да оцени всички налични данни относно максималната дневна доза и противопоказанията ѝ по време на бременност и кърмене и да издаде становище дали съответните разрешения за употреба следва да бъдат променени.

Цялостно обобщение на научната оценка

Активното вещество метамизол (наричано също дипирон) е не водещ до пристрастяване аналгетик от типа на пиразол – спазмолитично и антипиретично лекарство със слабо противовъзпалително действие. Метамизол се предлага под формата на таблетки (филмирани или диспергиращи се таблетки), перорални капки, инжекционен разтвор и супозитории. Предлага се под формата на монокомпонент, но също и в няколко комбинирани продукта.

Механизмът на действие не е напълно изяснен. Някои данни предполагат, че метамизол и неговият основен метаболит 4-метил-амино-антипирин (МАА) могат да имат комбиниран централен и периферен механизъм за действие. Инхибирането на синтеза на простагландин (PG) е известно, въз основа на взаимодействие с различни циклооксигенази (COX), което води до промени в метаболизма на арахидоновата киселина. Освен периферното инхибиране на синтеза на PG, централните дейности са предвидени и документирани. Въпреки това картината на начина на действие остава непълна до днес.

Настоящите показания за метамизол (като единична съставка) включват остра силна болка след травма или хирургична интервенция, болезнени колики, туморна болка, друга остра или хронична болка, ако други терапевтични мерки са противопоказани, и висока температура, която не се повлиява от други мерки.

Метамизол се свързва със агранулоцитоза и анафилактичен шок. Въпреки че лекарствените продукти, съдържащи метамизол, са оттеглени в няколко европейски държави, както и в САЩ, поради риска от агранулоцитоза, в други държави, като например Испания, Полша и Германия, метамизол се използва често.

Въз основа на оценените данни Комитетът препоръчва парентерално прилагане на единична доза от 500 –1000 mg при възрастни и юноши на възраст 15 години или повече. Единична доза може да се приема до 4 пъти дневно на интервали от 6–8 часа, което води до максимална дневна доза

от 4000 mg. Въпреки това е целесъобразно да се допусне, ако е необходимо, парентерална единична доза от 2500 mg метамизол и максимална дневна доза от 5000 mg метамизол.

Препоръчителната перорална единична доза при възрастни и юноши на възраст 15 години или повече също е от 500 до 1000 mg. Единична доза може да се приема до 4 пъти дневно на интервали от 6–8 часа, което води до максимална дневна доза от 4000 mg.

При деца и юноши на възраст до 14 години се препоръчва доза от 8–16 mg метамизол на килограм телесно тегло като единична доза. Тази единична доза може да се приема до 4 пъти дневно на интервали от 6–8 часа. Предлагат се подходящи за възрастта лекарствени форми (перорални капки, инжекционен разтвор).

Освен това CHMP отбеляза, че две неотдавнашни проучвания показват, че единичните интравенозни дози метамизол, използвани за превенция или лечение на постоперативна болка, са безопасни при над 400 бебета на възраст под 1 година (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). По този начин могат да се избегнат по-болезнените интрамускулни инжекции, тъй като интравенозното приложение се разглежда като подходяща алтернативна възможност. Освен това общото отхвърляне на употребата на метамизол за приложение при деца на възраст под 3 месеца не се счита за оправдано въз основа на факта, че от проучванията, включващи пациенти от тази възрастова група, не възникват особени опасения.

Няма налични данни в подкрепа на промяна в препоръките за дозировка за формулите на супозитории, които са с доза 100 mg и 200 mg, както и за комбинираните продукти. Тези продукти не са разрешени на цялата територия на Европейския съюз и поради това наличните данни са ограничени.

По отношение на бременността и кърменето, въпреки че данните са ограничени, липсват доказателства за тератогенни или ембриотоксични ефекти на метамизол, когато се използва по време на 1-вия триместър. Въпреки това има доказателства за фетотоксичност по отношение на фетални бъбречни увреждания и стесняване на дуктус артериозус, когато се използва по време на третия триместър, поради което Комитетът счита, че метамизол следва да бъде противопоказан по време на третия триместър.

Комитетът също така отбеляза, че метаболитите на метамизол преминават в кърмата в значителни количества и поради това препоръчва да се избягва многократна употреба на метамизол по време на кърмене. При еднократно приложение на метамизол кърмата трябва да се изхвърля в продължение на 48 часа преди възобновяване на кърменето.

Основания за становището на CHMP

- Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи метамизол.
- Комитетът взе предвид установените различия в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи метамизол, относно максималната дневна доза и употребата на метамизол при бременност и кърмене.
- Комитетът разгледа всички данни, представени във връзка с максималната дневна доза и употребата на метамизол при бременност и кърмене.

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.

- Комитетът счита, че препоръките за дозировка на лекарствени продукти, съдържащи метамизол, следва да бъдат хармонизирани. Комитетът също така счита, че лекарствените продукти, съдържащи метамизол, следва да бъдат противопоказани по време на третия триместър на бременността поради риск от фетално бъбречно увреждане и стесняване на дуктус артериозус.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи метамизол, остава непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

В резултат на това Комитетът препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи метамизол.