

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Gavus neskubų informacijos prašymą (angl. *Non Urgent Information (NUI) request*), atliktas tyrimas dėl visų Europos Sąjungoje (ES) registruotų preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, didžiausios paros dozės ir nurodymų nevertoti šių vaistų nėštumo ir žindymo laikotarpiu. Atlikus šį tyrimą, nustatyta, kad skirtingų vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose nurodyta didžiausia metamizolo paros dozė svyruoja nuo 1,5 iki 6 mg. Taip pat nustatyta skirtumų, susijusių su nurodymais nevertoti šių vaistų nėštumo ir žindymo laikotarpiu. Kai kuriose valstybėse narėse nurodyta šios veikliosios medžiagos nevertoti nėštumo ir žindymo laikotarpiu, o kitose – tik trečią nėštumo trimestrą ir žindymo laikotarpiu; be to, kai kuriose valstybėse narėse nurodyta šios veikliosios medžiagos nevertoti pirmą ir trečią nėštumo trimestrais ir žindymo laikotarpiu.

Atsižvelgiant į žinomą su metamizolo vartojimu siejamą riziką, skirtingose ES valstybėse narėse patvirtintų vaistų su metamizolu informacinių dokumentų skirtumai kelia susirūpinimą. Lenkija laikėsi nuomonės, jog Sąjungoje svarbu suderinti visų ES registruotų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informaciniuose dokumentuose pateikiamą informaciją apie didžiausią paros dozę ir nurodymus nevertoti šių vaistų nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

Todėl 2018 m. balandžio 26 d. Lenkija pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti visus turimus duomenis, susijusius su didžiausia paros doze ir nurodymais nevertoti šių vaistų nėštumo ir žindymo laikotarpiu, bei paskelbti nuomonę dėl poreikio keisti atitinkamų registracijos pažymėjimų sąlygas.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Veiklioji medžiaga metamizolas (dar vadinamas dipironu) yra pirazolo tipo analgetikas, prie kurio nepriprantama, taip pat spazmolitikas ir antipiretikas, turintis silpną priešuždegiminį poveikį. Metamizolas tiekiamas tablečių (plėvele dengtų arba disperguojamųjų), geriamųjų lašų, injekcinio tirpalo ir žvakučių forma. Iš šios veikliosios medžiagos gaminami vienkomenčiai vaistai, taip pat jos yra kelių sudėtinių preparatų sudėtyje.

Veikimo mechanizmas iki galo neišsiaiškintas. Kai kurie duomenys leidžia manyti, kad metamizolas ir jo pagrindinis metabolitas 4-metil-amino-antipirinas (MAA) galimai tuo pat metu veikia centrinę ir periferinę nervų sistemas. Atsižvelgiant į sąveiką su skirtingomis ciklooksigenazėmis (COX), yra žinoma, kad slopinama prostaglandinų (PG) sintezė, o tai lemia arachidono rūgšties metabolizmo pokyčius. Manoma, kad, be periferinio PG sintezės slopinimo, ši medžiaga taip pat veikia centrinę nervų sistemą ir tai patvirtinta dokumentais. Vis dėlto, veikimo mechanizmas dar ir šiandien nevisiškai suprantamas.

Šiuo metu patvirtintos šios metamizolo (kaip atskiros sudedamosios dalies) vartojimo indikacijos: ūmus stiprus skausmas patyrus traumą arba po operacijos, skausmingi pilvo diegliai, naviko sukiamas skausmas, kitų rūšių ūmus arba lėtinis skausmas, jeigu negalima vartoti (naudoti) kitų gydymo priemonių, ir stiprus karščiavimas, kurio nepavyksta nuslopinti kitomis priemonėmis.

Metamizolas siejamas su agranulocitoze ir anafilaksiniu šoku. Nors keliose Europos valstybėse ir JAV vaistiniai preparatai su metamizolu buvo pašalinti iš rinkos dėl agranulocitozės rizikos, kitose valstybėse, kaip antai Ispanijoje, Lenkijoje ir Vokietijoje metamizolas vartojamas dažnai.

Remdamasis įvertintais duomenimis komitetas suaugusiems ir paaugliams nuo 15 metų rekomendavo 500–1 000 mg parenteriniu būdu vartojamą metamizolo dozę. Tokias šio vaisto dozes galima vartoti iki 4 kartų per parą, 6–8 val. intervalu, suvartojant ne daugiau kaip 4 000 mg vaisto per parą. Vis dėlto, esant būtinybei, parenteriniu būdu vienu sykiu galima suvartoti iki 2 500 mg, o per parą – iki 5 000 mg metamizolo.

Suaugusiesiems ir paaugliams nuo 15 metų rekomenduojama geriamojo metamizolo dozė – taip pat 500–1 000 mg. Tokias šio vaisto dozes galima vartoti iki 4 kartų per parą, 6–8 val. intervalu, suvartojant ne daugiau kaip 4 000 mg vaisto per parą.

Vaikams ir paaugliams iki 14 metų rekomenduojama vienu sykiu suvartoti 8–16 mg metamizolo/kg kūno svorio. Tokias vaisto dozes galima vartoti iki 4 kartų per parą, 6–8 val. intervalu. Rinkoje yra tam tikro amžiaus vaikams tinkamos farmacinės formos ir sudėties metamizolo preparatų (geriamieji lašai, injekcinis tirpalas).

CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad du neseniai atlikti tyrimai parodė, jog vienkartinės intraveninio metamizolo dozės, skiriamos siekiant išvengti pooperacinio skausmo arba jam numalšinti, buvo saugios daugiau kaip 400 jaunesnių nei 1 metų kūdikių (Fieler M et al. (2015¹), Sumpelmann R et al. (2017²)). Taigi, skvarbesnių injekcijų į raumenis būtų galima išvengti, kadangi injekcijos į veną laikomos tinkama alternatyva. Be to, bendra nuostata nebenaudoti metamizolo kūdikiams iki 3 mėnesių laikoma nepagrįsta, atsižvelgiant į tai, kad atlikus tyrimus, į kuriuos buvo įtraukti šios amžiaus grupės pacientai, nekilo jokių susirūpinimą keliančių klausimų.

Duomenų, kurie pagrįstų rekomenduojamo 100 ir 200 mg metamizolo žvakučių ir sudėtinių preparatų dozavimo pakeitimą, nebuvo. Šie preparatai įregistruoti nedaugelyje Europos Sąjungos valstybių, todėl duomenų šiuo klausimu surinkta nedaug.

Kalbant apie nėštumą ir žindymo laikotarpį, nors duomenų nėra daug, nėra įrodymų, kad 1-ą trimestrą vartojamas metamizolas turėtų teratogeninį poveikį arba toksinį poveikį embrionui. Vis dėlto, yra fetotoksiškumą patvirtinančių duomenų, susijusių su vaisiaus inkstų pažeidimu ir *ductus arteriosus* susiaurėjimu, todėl komitetas nusprendė, kad informaciniuose dokumentuose reikėtų nurodyti, kad metamizolo negalima vartoti trečią trimestrą.

Komitetas taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad metamizolo metabolitai dideliais kiekiais patenka į motinos pieną, todėl rekomendavo žindymo laikotarpiu pakartotinai nevartoti metamizolo. Suvartojus vieną metamizolo dozę, 48 valandas nutrauktą pieną reikėtų išpilti, vėliau vėl galima žindyti.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo;
- komitetas apsvarstė nustatytus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informacinių dokumentų skirtumus, susijusius su didžiausia paros doze ir metamizolo vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu;
- komitetas peržiūrėjo visus pateiktus duomenis, susijusius su didžiausia paros doze ir metamizolo vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu;
- komitetas padarė išvadą, kad rekomendacijos dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, dozavimo turi būti suderintos. Komitetas taip pat laikėsi nuomonės, kad dėl vaisiaus inkstų pažeidimo ir *ductus arteriosus* susiaurėjimo rizikos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, informaciniuose dokumentuose reikia nurodyti, kad šių vaistų negalima vartoti trečią nėštumo trimestrą;

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.

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių susitarta.

Todėl komitetas rekomenduoja pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metamizolo, registracijos pažymėjimų sąlygas.