

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Izskatot standarta informācijas (*NUI, Non Urgent Information*) pieprasījumu, vērtēja maksimālo dienas devu un lietošanas kontrindikācijas grūtniecības un krūts barošanas laikā visām Eiropas Savienībā (ES) reģistrētām metamizolu saturošām zālēm. Šīs izpētes rezultātā konstatēja, ka dažādu zāļu aprakstā norādītā metamizola maksimālā dienas deva ir robežās no 1,5 g līdz 6 g. Atšķirības konstatēja arī attiecībā uz lietošanas kontrindikācijām grūtniecības un krūts barošanas laikā. Dažās dalībvalstīs aktīvās vielas lietošana ir kontrindicēta grūtniecības un krūts barošanas laikā, taču citās dalībvalstīs tā ir kontrindicēta tikai grūtniecības trešā trimestra un krūts barošanas laikā, turklāt dažās dalībvalstīs tā ir kontrindicēta grūtniecības pirmajā un trešajā trimestrī, kā arī krūts barošanas laikā.

Ņemot vērā zināmo ar metamizola lietošanu saistīto risku, atšķirības metamizolu saturošo zāļu aprakstā ES dalībvalstīs rada bažas. Polija uzskatīja, ka Savienības interesēs ir saskaņot visu ES reģistrēto metamizolu saturošo zāļu aprakstā iekļautos datus par maksimālo dienas devu un lietošanas kontrindikācijām grūtniecības un krūts barošanas laikā.

Tādēļ 2018. gada 26. aprīlī Polija ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un lūdza, lai *CHMP* novērtē visus datus, kas pieejami par maksimālo dienas devu un zāļu lietošanas kontrindikācijām grūtniecības un krūts barošanas laikā, un sniedz atzinumu, vai būtu jāmaina atbilstošās zāļu reģistrācijas apliecības.

### Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Aktīvā viela metamizols (ko dēvē arī par dipironu) ir pierašanu neizraisošs pirazola veida pretsāpju, spazmolītisks un pret drudža līdzeklis ar vāju pretiekaisuma iedarbību. Metamizols ir pieejams tabletēs (apvalkotās vai disperģējamās), kā pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums injekcijām un supozitoriji. Šīs zāles ir pieejamas vienas sastāvdaļas preparātu veidā, kā arī vairāku kombinētu preparātu veidā.

Darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs. Daži dati liecina, ka metamizolam un tā galvenajam metabolītam 4-metil-amīn-antipirīnam (MAA) var būt kombinēts centrāls un perifērs darbības mehānisms. Ņemot vērā mijiedarbību ar dažādām ciklooksigenāzēm (*COX*), kas izraisa arahidonskābes metabolisma pārmaiņas, zināms, ka notiek prostaglandīna (PG) sintēzes inhibīcija. Līdztekus perifērai PG sintēzes inhibīcijai izteiktas aizdomas par centrālu iedarbību, un tā arī dokumentēta. Tomēr šodien informācija par darbības mehānismu aizvien nav pilnīga.

Pašlaik reģistrētas šādas metamizola (monopreparāta) indikācijas: akūtas stipras sāpes pēc traumas vai operācijas, sāpīgas kolikas, audzēja izraisītas sāpes, citas akūtas vai hroniskas sāpes, ja citi terapeitiskie pasākumi ir kontrindicēti, un stiprs drudzis, kas nereaģē uz citiem pasākumiem.

Metamizola lietošana ir bijusi saistīta ar agranulocitozi un anafilaktisku šoku. Lai gan vairākās Eiropas valstīs, kā arī ASV metamizolu saturošas zāles tika atsauktas agranulocitozes riska dēļ, citās valstīs, piemēram, Spānijā, Polijā un Vācijā, metamizolu lieto bieži.

Pamatojoties uz novērtētajiem datiem, komiteja ieteica, ka parenterālai reizes devai pieaugušajiem un pusaudžiem no 15 gadu vecuma vajadzētu būt 500–1000 mg. Reizes devu var lietot līdz 4 reizēm dienā ar 6–8 stundu starplaiku līdz maksimālajai dienas devai 4000 mg. Taču, ja nepieciešams, pieļaujama parenterāla reizes deva 2500 mg metamizola un maksimālā dienas deva 5000 mg metamizola.

Arī ieteicamā perorālā reizes deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 15 gadu vecuma ir 500–1000 mg. Reizes devu var lietot līdz 4 reizēm dienā ar 6–8 stundu starplaiku, kā rezultātā maksimālā dienas deva ir 4000 mg.

Bērniem un pusaudžiem līdz 14 gadu vecumam ieteicamā reizes deva ir 8–16 mg metamizola uz kg ķermeņa masas. Šo reizes devu var lietot līdz 4 reizēm dienā ar 6–8 stundu starplaiku. Pieejamas vecumam piemērotas zāļu formas (pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums injekcijām).

CHMP ņēma arī vērā, ka divos jaunākajos pētījumos konstatēts, ka vienreizējas metamizola intravenozās devas, kas izmantotas pēcoperācijas sāpju profilaksei vai ārstēšanai, ir bijušas drošas vairāk nekā 400 zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam (Fieler M et al. 2015 <sup>1</sup>, Sumpelmann R et al. 2017 <sup>2</sup>). Līdz ar to, ja par piemērotu alternatīvu uzskata intravenozu ievadišanu, iespējams izvairīties no nepatīkamākajām intramuskulārajām injekcijām. Pamatojoties uz faktu, ka pētījumos, kuros bija iekļauti šās vecuma grupas pacienti, neradās īpašas bažas, uzskata, ka vispārējais ieteikums nelietot metamizolu zīdaiņiem līdz 3 mēnešu vecumam, nav pamatots.

Nebija pieejami dati, kas atbalstītu ieteicamās devas maiņu 100 mg un 200 mg devā lietotiem supozitorijiem, kā arī kombinētiem preparātiem. Šīs zāles Eiropas Savienībā nav plaši reģistrētas, un tādēļ pieejamie dati ir ierobežoti.

Lai gan attiecībā uz grūtniecību un barošanu ar krūti dati ir ierobežoti, nav pierādījumu par metamizola teratogēnu vai embriotoksisku ietekmi, ja to lieto 1. trimestrī. Taču ir pierādījumi par fetotoksicitāti, par ko liecina augļa nieru darbības traucējumi un arteriālā vada sašaurinājums, ja šīs zāles lietotas grūtniecības trešajā trimestrī, tādēļ komiteja uzskatīja, ka metamizolam jābūt kontraindicētam trešā trimestra laikā.

Komiteja ņēma vērā arī to, ka metamizola metabolīti būtiskā daudzumā izdalās mātes pienā, un tādēļ ieteica, ka no metamizola atkārtotas lietošanas krūts barošanas laikā ir jāizvairās. Metamizola vienreizējas lietošanas gadījumā mātes piens 48 stundas ir jāiznīcina, pēc tam barošanu ar krūti var atsākt.

### **CHMP atzinuma pamatojums**

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru metamizolu saturošām zālēm.
- Komiteja ņēma vērā metamizolu saturošo zāļu aprakstā konstatētās atšķirības attiecībā uz maksimālo dienas devu un metamizola lietošanu grūtniecības un krūts barošanas laikā.
- Komiteja pārskatīja visus iesniegtos datus attiecībā uz maksimālo dienas devu un metamizola lietošanu grūtniecības un krūts barošanas laikā.
- Komiteja uzskatīja, ka ir jāsaskaņo informācija par ieteicamo metamizolu saturošo zāļu devu. Komiteja arī uzskatīja, ka metamizolu saturošām zālēm augļa nieru darbības traucējumu un arteriālā vada sašaurinājuma riska dēļ ir jābūt kontraindicētām grūtniecības trešajā trimestrī.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka metamizolu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība nemainās, ja zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas metamizolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.

<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.