

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Fil-qafas ta' talba ta' Informazzjoni Mhux Urgenti (NUI), id-doża massima ta' kuljum u l-kontraindikazzjonijiet fit-tqala u t-treddiġh ġew investigati għall-prodotti kollha li fihom metamizole awtorizzati fl-Unjoni Ewropea (UE). Bħala riżultat ta' din l-investigazzjoni, ġie osservat li d-doża massima ta' kuljum ta' metamizole riflessa fl-Informazzjoni dwar il-Prodott tal-prodotti mediċinali differenti tvarja minn 1,5 g sa 6 g. Fir-rigward tal-kontraindikazzjoni fit-tqala u t-treddiġh, ġew innutati wkoll diskrepanzi. Is-sustanza attiva hija kontraindikata fit-tqala u t-treddiġh f'xi Stati Membri, filwaqt li f'oħrajn din hija kontraindikata biss fit-tielet trimestru tat-tqala u t-treddiġh; barra minn hekk, f'xi Stati Membri din hija kontraindikata fl-ewwel u fit-tielet trimestru tat-tqala u t-treddiġh.

Fid-dawl tar-riskji magħrufa assoċjati mal-użu ta' metamizole, id-differenzi bejn l-informazzjoni dwar il-prodott tal-mediċini li fihom metamizole fl-Istati Membri tal-UE kollha jqajmu tħassib. Il-Polonja kkunsidrat li huwa fl-interessi tal-Unjoni li tarmonizza l-informazzjoni dwar id-doża massima ta' kuljum u l-kontraindikazzjonijiet fit-tqala u t-treddiġh fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom metamizole fl-UE.

Għalhekk, fis-26 ta' April 2018, il-Polonja tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lis-CHMP biex jivvaluta d-data kollha disponibbli dwar id-doża massima ta' kuljum u l-kontraindikazzjonijiet tagħha fit-tqala u t-treddiġh, u biex joħroġ opinjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jiġu varjati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Is-sustanza attiva metamizole (li ssir referenza għaliha wkoll bħala dipyrone) hija mediċina mhux dipendenti, analġeżiku tat-tip pyrazole, spażmolitika u antipiretika b'effetti antiinfjammatorji dgħajfa. Metamizole jiġi bħala pilloli (pillola bir-rita jew li tinħall), taqtir orali, soluzzjoni għall-injezzjoni, u suppositorji. Dan jiġi bħala monokomponent iżda huwa jiġi wkoll f'diversi prodotti ta' kombinazzjoni.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni mhuwiex mifhum għal kollox. Xi data tissuġġerixxi li metamizole u l-metabolit ewlieni tiegħu 4-methyl-amino-antipyrine (MAA) jista' jkollhom mekkaniżmu ta' azzjoni ċentrali u periferali kombinat. Hija magħrufa inibizzjoni ta' sinteżi tal-prostaglandina (PG), abbażi ta' interazzjoni ma' cyclooxygenases (COX) differenti, li tirriżulta f'tibdil fil-metaboliżmu tal-aċidu arakidoniku. Minbarra inibizzjoni ta' sinteżi tal-PG, ġew maħsuba u ddokumentati attivitajiet ċentrali. Madankollu, l-istampa tal-mod ta' azzjoni tibqa' inkompleta sal-lum.

Indikazzjonijiet attwali għal metamizole (bħala ingredjent uniku) jinkludu uġiġh sever akut wara trawma jew kirurġija, kolika bl-uġiġh, uġiġh tat-tumur, uġiġh akut jew kroniku ieħor, jekk jiġu kontraindikati miżuri terapewtiċi oħra, u deni għoli, li ma jirrispondux għal miżuri oħra.

Metamizole ġie assoċjat ma' agranuloċitozi u xokk anafilattiku. Filwaqt li l-prodotti mediċinali li fihom metamizole ġew irtirati f'diversi pajjiżi Ewropej u wkoll fl-Istati Uniti tal-Amerika minħabba r-riskju ta' agranuloċitozi, f'pajjiżi oħra bħal Spanja, il-Polonja u l-Ġermanja, metamizole jintuża ta' spiss.

Abbażi tad-data vvalutata, il-Kumitat irrakkomanda doża waħda parenterali f'adulti u adolexxenti li għandhom 15-il sena jew aktar ta' 500 - 1 000 mg. Doża waħda tista' tittiehed sa 4 darbiet kuljum f'intervalli ta' 6-8 sigħat li twassal għal doża massima ta' kuljum ta' 4 000 mg. Madankollu, huwa xieraq li tiġi permessa, jekk ikun meħtieġ, doża waħda parenterali ta' 2 500 mg metamizole u doża massima ta' kuljum ta' 5 000 mg.

Id-doża waħda orali rakkomandata f'adulti u adolexxenti li għandhom 15-il sena jew aktar hija wkoll 500 sa 1 000 mg. Doża waħda tista' tittiehed sa 4 darbiet kuljum f'intervalli ta' 6–8 sigħat li twassal għal doża massima ta' kuljum ta' 4 000 mg.

Fi tfal u adolexxenti sa 14-il sena, hija rakkomandata doża ta' 8–16 mg metamizole għal kull kg tal-piż tal-ġisem bħala doża waħda. Din id-doża waħda tista' tittiehed sa 4 darbiet kuljum f'intervalli ta' 6–8 sigħat. Hemm disponibbli formulazzjonijiet xierqa għall-età (taqtir orali, soluzzjoni għall-injezzjoni).

Is-CHMP innota wkoll li żewġ studji riċenti wrew li doži waħdanin ġol-vini ta' metamizole użati għall-prevenzjoni jew il-kura ta' uġiġħ wara kirurġija kienu siguri f'aktar minn 400 tarbija iżgħar minn sena (Fieler M et al. 2015¹, Sumpelmann R et al. 2017²). B'hekk, l-injezzjonijiet ġol-muskoli aktar intrużivi jistgħu jiġu evitati peress li l-għoti ġol-vini jidher bħala għażla alternattiva xierqa. Barra minn hekk, rifjut ġenerali tal-użu ta' metamizole għal għoti fi trabi taħt l-età ta' 3 xhur ma jitqies bħala li huwa ġġustifikat abbażi tal-fatt li ma tqajjem l-ebda tħassib partikolari mill-istudji li inkludew pazjenti f'dan il-grupp ta' età.

Ma kien hemm l-ebda data disponibbli biex tappoġġja bidla fir-rakkomandazzjonijiet dwar il-pożoloġija għall-formulazzjonijiet tas-suppositorju ddożati ta' 100 mg u 200 mg, kif ukoll għall-prodotti ta' kombinazzjoni. Dawn il-prodotti mhumiex awtorizzati b'mod mifrux fl-Unjoni Ewropea u għalhekk id-disponibbiltà tad-data hija limitata.

Fir-rigward tat-tqala u t-treddiġħ, għalkemm id-data hija limitata, m'hemm l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew embrijotossiċi ta' metamizole meta jintuża waqt l-1 trimestru. Madankollu, hemm evidenza ta' fototossiċità f'termini ta' indeboliment tal-kliwi fil-fetu u kostrizzjoni tad-ductus arteriosus meta jintuża fit-tielet trimestru u għalhekk il-Kumitat ikkunsidra li metamizole għandu jiġi kontraindikati waqt it-tielet trimestru.

Il-Kumitat innota wkoll li l-metaboliti ta' metamizole jgħaddu fil-ħalib tas-sider f'ammonti konsiderevoli, u għalhekk irrakkomanda li l-użu ripetut ta' metamizole waqt it-treddiġħ għandu jiġi evitat. F'każ ta' għoti wieħed ta' metamizole, il-ħalib tas-sider għandu jintrema għal perjodu ta' 48 siegħa qabel ikun jista' jitkompla t-treddiġħ.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

- Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom metamizole.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom metamizole, fir-rigward tad-doża massima ta' kuljum u l-użu ta' metamizole fit-tqala u t-treddiġħ.
- Il-Kumitat irrieżamina t-totalità tad-data ppreżentata fir-rigward tad-doża massima ta' kuljum u l-użu ta' metamizole fit-tqala u t-treddiġħ.
- Il-Kumitat ikkonkluda li r-rakkomandazzjonijiet dwar pożoloġija għall-prodotti mediċinali li fihom metamizole għandhom jiġu armonizzati. Il-Kumitat ikkunsidra wkoll li l-prodotti

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.

mediċinali li fihom metamizole għandhom jiġu kontraindikati fit-tielet trimestru tat-tqala minħabba r-riskji ta' indeboliment tal-kliewi fil-fetu u kostrizzjoni tad-ductus arteriosus.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom metamizole jibqa' mhux mibdul soġġett għall-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom metamizole.