

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

În cadrul unei solicitări de informații non-urgente s-au făcut investigații privind doza zilnică maximă și contraindicațiile în timpul sarcinii și al alăptării pentru toate medicamentele care conțin metamizol autorizate în Uniunea Europeană (UE). Ca urmare a acestei investigații, s-a observat că doza zilnică maximă de metamizol care apare în informațiile referitoare la produs ale diferitelor medicamente variază între 1,5 g și 6 g. De asemenea, s-au remarcat discrepanțe în ceea ce privește contraindicația în timpul sarcinii și al alăptării. În unele state membre substanța activă este contraindicată în timpul sarcinii și al alăptării, în timp ce în alte state membre aceasta este contraindicată doar în al treilea trimestru de sarcină și în timpul alăptării; în plus, în unele state membre substanța este contraindicată în primul și al treilea trimestru de sarcină și în timpul alăptării.

Având în vedere riscurile cunoscute asociate cu utilizarea metamizolului, apar motive de îngrijorare legate de diferențele dintre informațiile referitoare la medicamentele care conțin metamizol din diversele state membre ale UE. În acest sens, Polonia a considerat că este în interesul Uniunii să se armonizeze informațiile privind doza zilnică maximă și contraindicațiile în timpul sarcinii și al alăptării din informațiile referitoare la produs ale tuturor medicamentelor din UE care conțin metamizol.

Prin urmare, la 26 aprilie 2018 Polonia a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat CHMP să evalueze toate datele disponibile privind doza zilnică maximă și contraindicațiile substanței în timpul sarcinii și al alăptării și să emită un aviz prin care să precizeze dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie modificate.

### Rezumat general al evaluării științifice

Substanța activă metamizol (cunoscută și sub denumirea de dipironă) este un medicament analgezic, spasmolitic și antipiretic de tip pirazolic care nu creează dependență, cu efecte antiinflamatorii slabe. Metamizolul este disponibil sub formă de comprimate (fimate sau dispersabile), picături orale, soluție injectabilă și supozitoare. Este disponibil atât ca monocomponent, cât și în mai multe medicamente combinate.

Mecanismul de acțiune nu este pe deplin înțeles. Unele date sugerează că metamizolul și principalul său metabolit, 4-metil-amino-antipirina (MAA), ar putea avea un mecanism de acțiune combinat la nivel central și periferic. Este cunoscută inhibarea sintezei prostaglandinelor (PG), bazată pe interacțiunea cu diferite ciclooxygenaze (COX), care determină modificări în metabolizarea acidului arahidonic. Pe lângă inhibarea sintezei PG la nivel periferic, au fost luate în considerare și documentate și activități la nivel central. Cu toate acestea, mecanismul de acțiune rămâne în continuare incomplet cunoscut.

Printre indicațiile actuale pentru metamizol (sub formă de ingredient unic) se numără durerea acută severă după traumatisme sau intervenții chirurgicale, colicile dureroase, durerea de natură tumorală, alte dureri acute sau cronice, în cazul în care alte măsuri terapeutice sunt contraindicate, și febra mare care nu răspunde la alte măsuri terapeutice.

Metamizolul a fost asociat cu agranulocitoză și cu șoc anafilactic. Deși medicamentele care conțin metamizol au fost retrase în mai multe țări din Europa, precum și în SUA, din cauza riscului de agranulocitoză, substanța se utilizează frecvent în alte țări, cum ar fi Spania, Polonia și Germania.

În urma evaluării datelor, comitetul a recomandat o doză unică de 500-1 000 mg, cu administrare parenterală, la adulți și adolescenți în vârstă de 15 ani sau mai mult. Doza unică poate fi luată de

maximum 4 ori pe zi la intervale de 6-8 ore, ceea ce duce la o doză zilnică maximă de 4 000 mg. Cu toate acestea, la nevoie se poate permite o doză unică de 2 500 mg de metamizol, cu administrare parenterală, și o doză zilnică maximă de 5 000 mg de metamizol.

Doza unică cu administrare orală recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani sau mai mult este tot de 500-1 000 mg. Doza unică poate fi luată de maximum 4 ori pe zi, la intervale de 6-8 ore, ceea ce duce la o doză zilnică maximă de 4 000 mg.

La copii și adolescenți cu vârsta până în 14 ani se recomandă o doză unică de 8-16 mg de metamizol pe kg de greutate corporală. Această doză unică poate fi luată de până la 4 ori pe zi la intervale de 6-8 ore. Sunt disponibile forme farmaceutice adecvate vârstei (picături orale, soluție injectabilă).

CHMP a mai remarcat că s-a demonstrat în două studii recente că dozele unice de metamizol administrate intravenos în scop preventiv sau pentru tratamentul durerii postoperatorii au fost sigure la mai mult de 400 de sugari cu vârsta sub 1 an (Fieler M et al. 2015<sup>1</sup>, Sumpelmann R et al. 2017<sup>2</sup>). În consecință, ar putea fi evitate injecțiile intramusculare mai invazive, întrucât administrarea intravenoasă este considerată o opțiune alternativă adecvată. În plus, nu se consideră justificată respingerea generală a utilizării metamizolului pentru administrare la sugarii cu vârsta sub 3 luni, având în vedere că nu au rezultat motive de îngrijorare deosebite din studiile care au cuprins pacienți din această grupă de vârstă.

Nu au fost disponibile date care să fundamenteze modificarea dozelor recomandate pentru formulările supozitoare cu doze de 100 mg și 200 mg și nici pentru medicamentele combinate. Aceste medicamente nu sunt autorizate pe scară largă în Uniunea Europeană și, prin urmare, disponibilitatea datelor este limitată.

În ceea ce privește sarcina și alăptarea, deși datele sunt limitate, nu există nicio dovadă de efecte teratogene sau embriotoxice ale metamizolului utilizat în primul trimestru. Există însă dovezi privind fetotoxicitatea, exprimată prin insuficiență renală fetală și prin constricția canalului arterial (*ductus arteriosus*) atunci când metamizolul se utilizează în al treilea trimestru, motiv pentru care comitetul a considerat că metamizolul trebuie să fie contraindicat în al treilea trimestru.

De asemenea, comitetul a remarcat că metaboliții metamizolului trec în laptele matern în cantități considerabile și, în consecință, a recomandat să se evite utilizarea repetată a metamizolului în timpul alăptării. În cazul unei administrări unice de metamizol, laptele matern nu trebuie folosit timp de 48 de ore, după care se poate relua alăptarea.

### **Motive pentru avizul CHMP**

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin metamizol.
- Comitetul a analizat divergențele depistate în cadrul informațiilor referitoare la medicamentele care conțin metamizol, în ceea ce privește doza zilnică maximă și utilizarea metamizolului în timpul sarcinii și al alăptării.

<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.

- Comitetul a reevaluat ansamblul datelor prezentate în legătură cu doza zilnică maximă și cu utilizarea metamizolului în timpul sarcinii și al alăptării.
- Comitetul a hotărât că trebuie armonizate recomandările privind doza pentru medicamentele care conțin metamizol. De asemenea, comitetul a considerat că medicamentele care conțin metamizol trebuie să fie contraindicate în al treilea trimestru de sarcină din cauza riscului de insuficiență renală fetală și de constricție a canalului arterial.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metamizol rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin metamizol.