



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums
injekcijām**

(Metamizolum natricum)

12-0172

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

A/S "Kalceks", Latvija

PAR sagatavošanas datums: 2012. gada decembris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums plaši lietotām zālēm Dir.2001/83/EK 10a pants
Zāļu nosaukums	Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām
Aktīvā viela	Metamizolum natricum
Zāļu forma, stiprums	Šķīdums injekcijām, 500 mg/ml
Farmakoterapeitiskā grupa	analgētisks līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N02BB02
Iesniedzēja nosaukums un adrese	A/S "KALCEKS", Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija
Procedūras numurs	12-0172
Procedūra pabeigta	26.06.2012.

1. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas A/S „Kalceks”, Latvija zālēm Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 26.06.2012. līdz 25.06.2017.

Zāles ar nosaukumu Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām nav reģistrētas citās EEK valstīs.

Zāles ir reģistrētas uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10 a pantu - *iesniegums plaši lietotām zālēm*. Zāļu aktīvajai vielai metamizolam ir pietiekami ilga medicīniskās lietošanas vēsture un labi zināms drošības un efektivitātes profils.

Zāles Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām paredzēts lietot īslaicīgi sekojošo indikāciju gadījumā:

- spēcīgu vai ilgstošu sāpju gadījumos, kad citas terapeitiskās metodes nav bijušas efektīvas (akūtas nieru kolikas, galvassāpes, sāpes pēc ķirurģiskas operācijas, citas akūtas sāpes);
- spēcīga vai ilgstoša drudža gadījumā, kad citi pretdrudža līdzekļi nav efektīvi.

Metamizolu drīkst lietot tikai gadījumos, kad citas pretsāpju un pretdrudža zāles nav efektīvas, vai arī gadījumos, kad nav alternatīvas zāļu izvēles iespējas. Parenterāla lietošana ir indicēta tikai gadījumos, kad iekšējīga lietošana nav iespējama. Šķīdumu injekcijām paredzēts ievadīt intramuskulāri un intravenozi.

Zāles drīkst lietot pusaudžiem no 16 gadu vecuma un pieaugušajiem.

Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām ir recepšu zāles.

Plašāka informācija par zālēm ir dota zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Viens mililitrs Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām satur 500 mg metamizola nātrija sāls (*Metamizolum natricum*).

Katra ampula (2 ml) satur 1000 mg (1 g) metamizola nātrija sāls.

Katra ampula (5 ml) satur 2500 mg (2,5 g) metamizola nātrija sāls.

Zāles Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām ir dzidrs, gandrīz bezkrāsains vai brūngani dzeltenīgs šķidrums. Šķīduma pH ir 6,0-8,0. Šķīduma osmolalitāte ir 0,550-0,750 Osmol/kg.

Zāles ir pieejamas brūna (tumša) I hidrolītiskās klases stikla ampulās ar laužuma punktu pa 2 ml vai 5 ml. Ampulas marķētas ar violetas krāsas riņķu kodu, iepakotas pa 5 ampulām PVH paliktņī. 2 ml ampulas pa 2 paliktņiem kartona kastītē; 5 ml ampulas pa 1 paliktņim kartona kastītē.

Zāles satur šādas palīgvielas - 1M sālskābes šķīdums (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Atbilstība Labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. Zāļu valsts aģentūrā ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

Aktīvā viela

Metamizola nātrija sāls (SNN: *Metamizolum natricum*) ir zināma aktīvā viela, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā. Metamizola nātrija kvalitāte atbilst Eiropas Farmakopejas un spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Ķīmiskais nosaukums (IUPAC): Sodium{(2,3-dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-methylamino}methane sulphonate monohydrate

CAS No: 5907-38-0

Molekulārā formula: C₁₃H₁₆N₃NaO₄S x H₂O

Mol. masa: 351,4 g/mols

Apraksts: balts vai gandrīz balts kristālisks pulveris, ļoti labi šķīst ūdenī, šķīst etilspirtā (96%).

Aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts. Aktīvās vielas ražošanas atbilstību Labas ražošanas prakses prasībām apliecina dokumentācijai pievienotā gatavā produkta ražotāja Kvalificētās personas deklarācija. Aktīvās vielas specifikācija izstrādāta atbilstoši Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Aktīvās vielas specifikācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvai vielai (metamizola nātrija sāls) aktīvās vielas ražotājfirma saskaņā ar Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikātu garantē 5 gadu uzglabāšanas laiku, uzglabājot to sertifikātā aprakstītajos apstākļos.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir šķīdums injekcijām un tā izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un ir aprakstītas Eiropas Farmakopejā.

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti.

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri. Norādītas analītiskās metodes, to validācija. Galaprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām ICH vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 5 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C”. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Nesasaldēt!

Secinājumi

Zāļu Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošas Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās metamizola īpašības ir labi zināmas. Jauni fakti par drošības profilu nav iesniegti, jo saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 a pantu, lai reģistrētu plaši lietotas zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekams uz literatūru balstīts pārskats.

Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Eksperta kopsavilkums/pārskats par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām, toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 68 zinātniskās publikācijas, kas aptver laika posmu no 1966.gada līdz 2010.gadam.

Secinājumos eksperts norāda, ka pamatojoties uz literatūras datiem, metamizola lietošana ir droša ievērojot lietošanas indikācijas, kontraindikācijas un brīdinājumus.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām netiek uzskatīts par lielākā mērā vai apjomā kaitīgāku apkārtējai videi kā citi metamizolu saturošie produkti. Zālēs nav sastāvdaļu, kas varētu radīt papildus nelabvēlīgu ietekmi uz vidi uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Novērtējums nav nepieciešams un kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams.

4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

Zāļu Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām aktīvā viela ir metamizola nātrija sāls (*Metamizolum natrium* - SNN).

Farmakokinētika

Pēc intramuskulāras ievadīšanas metamizola biopieejamība ir 87%, T_{max} 1,7-5,5 stundas. Ar plazmas olbaltumvielām saistās ~58% metamizola, tas šķērso hematoencefālisko barjeru un placentāro barjeru. Aktīvie metabolīti izdalās mātes pienā. Metamizols tiek pakļauts plašai biotransformācijai aknās un izdalās ar urīnu metabolītu veidā. Eliminācijas pusperiods 3-6 stundas.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Metamizols ir pirazolona atvasinājums, nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis ar izteiktu pretsāpju, pretdrudža un spazmolītisku iedarbību, bet mazizteiktu pretiekaisuma efektu. Tas, nomācot ciklooksigenāzes enzīmus (COX-1 un COX-2), inhibē prostaglandīnu sintēzi perifērijā un centrālajā nervu sistēmā. Metamizols stimulē beta endorfīnu atbrīvošanos, samazina endogēno pirogēnu līmeni un tieši iedarbojas uz termoregulācijas centru hipotalāmā.

Klīniskā eksperta ziņojums

Aktīvās vielas ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC pantu 10 a farmakoloģisko un klīnisko pētījumu vietā ir nodrošināti zinātniskās literatūras bibliogrāfiskie dati. Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts.

Kopsavilkumā eksperts apraksta metamizola farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, drošumu un efektivitāti.

Secinājumos eksperts norāda, ka, pamatojoties uz literatūras datiem, metamizola lietošana ir droša un efektīva, ievērojot lietošanas indikācijas, kontrindikācijas un brīdinājumus.

Kopsavilkuma veidošanā tika izmantotas 115 zinātniskās publikācijas, kas aptver laika posmu no 1973. gada līdz 2010. gadam.

Klīniskais drošums

Ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti.

Zāles nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, palīgvielām, citiem pirazolona atvasinājumiem, pacientiem ar agranulocitozi anamnēzē pēc šo vielu lietošanas, ja ir bijusi smaga alerģiska reakcija pēc citu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanas, ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, akūtu aknu porfiriju, pavājinātu kaulu smadzeņu funkciju vai asinsrades traucējumiem, iedzimtu glikozes-6-fosfāt-dehidrogenāzes nepietiekamību, grūtniecību (1. un 3. trimestrī), zīdīšanas periodā un bērniem līdz 16 gadu vecumam. Metamizola lietošana var izraisīt miegainību, nogurumu un hipotensiju. Šo blakusparādību gadījumā nedrīkst vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai darīt darbus, kuru veikšanai nepieciešama uzmanība un ātra reakcija.

Smagākās blakusparādības ir saistītas ar metamizola nomācošo ietekmi uz asinsrades sistēmu, tas var izsaukt arī smagas alerģiskas reakcijas. Ļoti reti novēro dzīvībai bīstamu blakusparādību agranulocitozi.

Riska mazināšanas plāns (RMP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Metamizolam kā aktīvajai vielai ir ļoti ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Iesniegts Farmakovigilances sistēmas detalizēts apraksts. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK.

Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums

Metamizols ir plaši lietota aktīvā viela, kura tiek izplatīta visā ES teritorijā. Nākamā PADZ iesniegšana jāaskaņo ar jaunākajām Farmakovigilances likumdošanas prasībām.

Zāļu Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām pārreģistrācija paredzēta 25.06.2017.

5. PRODUKTA INFORMĀCIJA

Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija

Zāļu apraksts apstiprināts nacionālās reģistrācijas procedūras laikā un atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, lietošanas instrukcija saskaņota ar zāļu aprakstu.

Saprotamības tests / Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama. Tests veikts saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 *“Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”* 7.8 punkta un 38. punkta prasībām. Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009.*

5. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma 2. punkta prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par A/S "Kalceks", Latvija zālēm Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Ilgstošā lietošanas pieredze apliecina zāļu Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām klīnisko drošību un efektivitāti zāļu aprakstā norādīto indikācijas gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst QRD un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija Noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām un Ministru kabineta 2006.gada 17. janvāra Noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums zālēm ir atzīts kā pozitīvs, zāles Metamizole Sodium-Kalceks 500 mg/ml šķīdums injekcijām ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
DLP	datu apkopošanas datums
EEK	Eiropas ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
ZA	zāļu apraksts
SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
TSE	transmisīvā spongiformā encefalopātija
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)
ICH	starptautiskā saskaņošanas konference (<i>International Conference on Harmonisation</i>)
PVH	polivinilhlorīds
pH	skaitlis, kas nosaka šķīduma skābumu vai bāziskumu.