

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dialginum, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego, w saszetce.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna saszetka zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natricum monohydricum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, mannitol i glukoza. Jedna saszetka zawiera 82,7 mg sodu.

Produkt leczniczy zawiera aromat truskawkowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego, w saszetce.

Proszek barwy białej lub prawie białej o aromacie truskawkowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

W krótkotrwałym leczeniu bólu różnego pochodzenia o dużym nasileniu oraz w gorączce, gdy zastosowanie innych środków jest niewskazane lub nieskuteczne, w:

- bólach głowy,
- migrenie,
- bólach zębów,
- bólach mięśni i stawów,
- bólach pourazowych i pooperacyjnych,
- bólach wywołanych kolką nerkową,
- kolkach dróg żółciowych,
- bólach w chorobach nowotworowych,
- gorączce.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

O dawce decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja na Dialginum. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i gorączki.

Dorosłym i młodzieży w wieku 15 lat lub więcej (>53 kg) można podawać maksymalnie 1000 mg metamizolu w dawce pojedynczej nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6–8 godzin, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 4000 mg.

Wyraźnego działania można spodziewać się w ciągu 30 do 60 minut od podania doustnego.

W tabeli poniżej podano zalecane dawki pojedyncze oraz maksymalne dawki dobowe zależne od masy ciała lub wieku:

Masa ciała		Pojedyncza dawka		Maksymalna dawka dobowa	
kg	wiek	Saszetki	mg	Saszetki	mg
> 53	≥ 15 lat	1	1000	4	4000

#### Dzieci i młodzież

Dialginum nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 15 lat ze względu na stałą zawartość metamizolu w jednej saszetce wynoszącą 1000 mg. Dostępne są inne postacie farmaceutyczne lub moce produktu, które można odpowiednio dawkować u mniejszych dzieci.

#### Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni oraz pacjenci ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny

U osób w podeszłym wieku, pacjentów osłabionych i pacjentów ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny dawkę należy zmniejszyć ze względu na możliwość wydłużenia czasu eliminacji z organizmu produktów metabolizmu metamizolu.

#### Zaburzenia czynności wątroby i nerek

W przypadku zaburzenia czynności nerek lub wątroby szybkość eliminacji jest zmniejszona, dlatego należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek. Nie ma konieczności zmniejszenia dawki, gdy produkt stosowany jest przez krótki czas. Dotychczasowe doświadczenia związane z długotrwałym stosowaniem metamizolu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem wątroby i nerek są niewystarczające.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy należy przyjmować podczas lub bezpośrednio po posiłkach. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na metamizol i lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Nadwrażliwość na inne pochodne pirazolonu i pirazolidyny np. produkty lecznicze zawierające propyfenazon, fenazon lub fenylobutazon (szczególnie u pacjentów, u których po zastosowaniu któregoś z tych leków wystąpiła agranulocytoza)
- nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- zespół astmy analgetycznej lub rozpoznana nietolerancja na leki przeciwbólowe, objawiające się pokrzywką, obrzękiem naczynioworuchowym, tj., gdy pacjent reaguje skurczem oskrzeli lub inną reakcją anafilaktyczną na salicylany, paracetamol lub inne nieopiodowe leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen,
- ciężkie choroby nerek i wątroby, ostra porfiria wątrobowa,
- zahamowanie czynności szpiku kostnego np. po leczeniu cytostatykami,
- zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość),
- wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej,
- z innymi lekami z grupy pochodnych pirazolonu (aminofenazon, fenylobutazon, oksyfenbutazon),
- trzeci trymestr ciąży.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Stosowanie metamizolu wiąże się z rzadkim, lecz zagrażającym życiu ryzykiem agranulocytozy lub wstrząsu (patrz punkt 4.8).

W razie konieczności długotrwałego podawania metamizolu pacjentowi, należy bezwzględnie przeprowadzać regularnie kontrolne badania krwi, gdyż metamizol może powodować uszkodzenie szpiku kostnego.

Należy monitorować parametry obrazu krwi u pacjentów onkologicznych.

#### Agranulocytoza i trombocytopenia

Stosowanie produktu długotrwanie lub w dużych dawkach, zwiększa ryzyko agranulocytozy, dlatego nie należy go stosować dłużej niż 3-5 dób.

Stosowanie leku w dużych dawkach lub długotrwanie zwiększa ryzyko agranulocytozy.

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w razie wystąpienia objawów agranulocytozy, np. podwyższonej temperatury ciała połączonej z bólem gardła i owrzodzeniami w jamie ustnej lub małopłytkowości, natychmiast odstawił produkt i skontaktował się z lekarzem.

Konieczne jest wykonanie badania krwi. Leczenie należy przerwać niezwłocznie, zanim jeszcze uzyska się wyniki badań laboratoryjnych.

Pacjenci, u których wystąpiła agranulocytoza w odpowiedzi na leczenie metamizolem, są szczególnie narażeni na wystąpienie podobnej reakcji na stosowanie innych pirazolonów i pirazolidyny.

#### Pancytopenia

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać leczenie i wykonywać pełne badania krwi, aż sytuacja się unormuje (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zgłosił się do lekarza, jeżeli podczas leczenia wystąpią oznaki choroby i objawy, które wskazują na dyskrację krwi (np. ogólnie złe samopoczucie, infekcja, utrzymująca się gorączka, krwiaki, krwawienia, błądź).

#### Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej, np. duszności, obrzęku języka, obrzęku naczynioruchowego, wysypki czy pokrzywki natychmiast odstawił produkt i wezwał pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia. Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktyczną lub inną immunologiczną reakcję na metamizol są także narażeni na podobną reakcję na inne pirazolony i pirazolidyny.

Pacjenci wykazujący reakcję anafilaktoidalną na metamizol są także szczególnie narażeni na podobną reakcję na nieopiodowe leki przeciwbólowe.

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych po przyjęciu produktu zawierającego metamizol jest znacznie podwyższone u pacjentów:

- z zespołem astmy analgetycznej lub nietolerancją leków przeciwbólowych objawiającą się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3), w szczególności jeśli towarzyszy jej polipowate zapalenie błony śluzowej nosa i zatok;
- z astmą oskrzelową, szczególnie przy jednoczesnym występowaniu zapalenia zatok przynosowych i polipów w nosie;
- z przewlekłą pokrzywką;
- z nietolerancją niektórych barwników (np. tartrazyna) lub konserwantów (np. benzoesany);
- z nietolerancją alkoholu objawiającą się kichaniem, łzawieniem oczu i silnym zaczerwienieniem twarzy w reakcji nawet na niewielkie ilości alkoholu. Może to wskazywać na nierozpoznaną wcześniej astmę analgetyczną (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z uczuleniem może dojść do wstrząsu anafilaktycznego. Dlatego podczas stosowania metamizolu zaleca się zachować szczególną ostrożność u pacjentów z astmą lub atopią.

Pacjentom z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych metamizol wolno podawać tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli zajdzie taka konieczność należy podawać go w warunkach ścisłej kontroli lekarskiej, z zapewnieniem możliwości udzielenia pomocy w nagłym przypadku.

#### Ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania metamizolu sodowego jednowodnego zgłaszano zagrażające życiu ciężkie reakcje skórne: pęcherzowy rumień wielopostaciowy – zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS od Stevens-Johnson Syndrome, ciężka choroba alergiczna objawiająca się pęcherzami i nadżerkami na skórze, w jamie ustnej, oczach i narządach płciowych, gorączką i bólami stawowymi) lub gwałtownie przebiegającą toksyczną nekrolizą naskórka (ang. TEN od Toxic Epidermal Necrolysis, zespół Lyella; ciężka gwałtownie przebiegająca choroba alergiczna objawiająca się pękającymi olbrzymimi pęcherzami podnaskórkowymi, rozległymi nadżerkami na skórze, spęłaniem dużych płatów naskórka oraz gorączką). W razie pojawienia się objawów lub oznak SJS lub TEN leczenie metamizolem sodowym jednowodnym należy natychmiast przerwać i nie wolno go już nigdy ponownie wprowadzać.

Pacjentów należy uczulić na powyższe objawy oraz dokładne kontrolowanie reakcji skórnych, w szczególności w pierwszych tygodniach leczenia.

#### Reakcje przebiegające ze znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego

Metamizol może powodować reakcje hipotensyjne (patrz także punkt 4.8). Reakcje te mogą być zależne od dawki. Wystąpienie ich jest bardziej prawdopodobne w przypadku pozajelitowego podania produktu leczniczego, szczególnie podczas zbyt szybkiego wstrzykiwania postaci dożylniej.

Ryzyko spadku ciśnienia tętniczego zwiększa się u pacjentów:

- ze skurczowym ciśnieniem tętniczym mniejszym niż 100 mm Hg lub z niewydolnością serca i zaburzeniami krążenia (np. zawał serca lub urazy wielonarządowe), także u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej oraz pacjentów odwodnionych;
- z wysoką gorączką.

Dlatego, w przypadku tych pacjentów należy rozważyć konieczność podania produktu, a w razie zastosowania, prowadzić ścisły nadzór. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnych, konieczne może okazać się podjęcie działań zapobiegawczych (np. wyrównanie zaburzeń krążenia).

U pacjentów, u których bezwzględnie należy unikać obniżenia ciśnienia krwi, np. przypadku ciężkiej choroby wieńcowej lub istotnych zwężeń naczyń domózgowych, metamizol sodowy jednowodny można stosować tylko pod ścisłą kontrolą parametrów hemodynamicznych.

Dialginum należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby, po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Dialginum należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dialginum z chlorpromazyną, należy skonsultować z lekarzem (patrz też 4.5).

Jedna saszetka produktu leczniczego zawiera 3,6 mmol (82,7 mg) sodu, co odpowiada 4,14 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dialginum zawiera glukozę. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Dialginum zawiera 3,27 g mannitolu w jednej saszetce. Lek może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

- Metamizol nasila działanie produktów leczniczych przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny,
- doustnych leków przeciwcukrzycowych, fenytoiny i sulfonamidów,
- leki przeciwdepresyjne, doustne środki antykoncepcyjne i allopurinol mogą spowolnić metabolizm metamizolu i zwiększyć jego toksyczność,
- metamizol może zmniejszać stężenie cyklosporyny w surowicy krwi. Podczas jednoczesnego stosowania może być wymagane dostosowanie dawki,
- barbiturany zmniejszają, a inhibitory MAO zwiększają działanie metamizolu,
- jednoczesne stosowanie metamizolu i chloropromazyny może wywołać ciężką hipotermię,
- metamizol może nasilać hemotoksyczność metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy unikać jednoczesnego stosowania obu tych leków.
- jednoczesne stosowanie metamizolu sodowego jednowodnego z alkoholem może wpłynąć na farmakokinetykę obu ksenobiotyków.

W przypadku pochodnych pirazolonu, do których należy metamizol, wiadomo, że może dochodzić do interakcji z kaptoprylem, litem i triamterenem oraz mogą zmieniać skuteczność leków obniżających ciśnienie tętnicze i moczopędnych. Brak jest informacji, czy metamizol również powoduje takie interakcje.

W przypadku jednoczesnego stosowania, metamizol może zmniejszyć wpływ kwasu acetylosalicylowego na agregację trombocytów. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania metamizolu u pacjentów, którzy stosują kwas acetylosalicylowy ze wskazań kardiologicznych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metamizolu u kobiet w ciąży. Na podstawie opublikowanych danych pochodzących od kobiet w ciąży otrzymujących metamizol w pierwszym trymestrze (n=568) nie zidentyfikowano żadnych dowodów świadczących o działaniu teratogennym lub embriotoksycznym. W wybranych przypadkach dopuszczalne może być podanie metamizolu w pojedynczych dawkach w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, gdy nie ma innej możliwości leczenia. Zasadniczo jednak nie zaleca się stosowania metamizolu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Stosowanie w trzecim trymestrze ciąży wiąże się ze szkodliwym wpływem na płód (zaburzenie czynności nerek i zwężenie przewodu tętniczego), a zatem metamizol jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). W razie nieumyślnego podania metamizolu w trzecim trymestrze ciąży należy skontrolować płyn owodniowy i przewod tętniczy w badaniu ultrasonograficznym i echokardiograficznym.

Metamizol przechodzi przez barierę łożyskową.

U zwierząt metamizol miał szkodliwy wpływ na rozrodczość, ale nie działał teratogennie (patrz punkt 5.3).

##### Karmienie piersią

Produkty rozkładu metamizolu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w znaczących ilościach i nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Z tego względu należy w szczególności unikać wielokrotnego stosowania metamizolu w okresie karmienia piersią.

W przypadku jednorazowego podania metamizolu należy zalecić matkom zbieranie i wylanie pokarmu przez 48 godzin od podania produktu leczniczego.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zalecanym zakresie dawkowania nie zaobserwowano upośledzenia zdolności koncentracji i reagowania. Ze względów ostrożności należy jednak, przynajmniej w razie stosowania większych dawek, uwzględnić możliwość upośledzenia tych zdolności i zrezygnować z obsługi maszyn, prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności obciążonych ryzykiem.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane dla układów i narządów, zależnie od częstości ich występowania, zgodnie z MedDRA:

- niezbyt często ( $\geq 1/100$  do  $<1/1\ 000$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ),
- bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko - leukopenia, płamica.

Bardzo rzadko: trombocytopenia, agranulocytoza, w tym przypadki zakończone śmiercią. Te reakcje są przypuszczalnie uwarunkowane immunologicznie. Mogą wystąpić także u osób, u których metamizol był wcześniej stosowany bez powikłań.

Pojedyncze doniesienia wskazują, że ryzyko wystąpienia agranulocytozy może się zwiększyć w przypadku podawania metamizolu przez okres dłuższy niż jeden tydzień. Reakcja ta nie zależy od dawki.

Do typowych objawów agranulocytozy należą wysoka gorączka, dreszcze, bóle gardła, trudności w połykaniu oraz stany zapalne błony śluzowej jamy ustnej, nosa, gardła, narządów płciowych i odbytnicy. U pacjentów otrzymujących antybiotyki te objawy mogą mieć niewielkie nasilenie. Węzły chłonne oraz śledziona mogą pozostać bez zmian lub być tylko nieznacznie powiększone. Opadanie krwinek czerwonych jest znacznie przyspieszone, ilość granulocytów znacznie się zmniejsza lub zanikają całkowicie. Zwykle, lecz nie zawsze, występują prawidłowe wartości hemoglobiny, erytrocytów i płytek krwi.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów agranulocytozy należy natychmiast przerwać podawanie produktu i skontrolować obraz krwi. W razie pogorszenia się stanu zdrowia pacjenta, pojawienia się lub nawrotu gorączki i wystąpienia zapalenia błon śluzowych, szczególnie jamy ustnej, nosa i gardła, należy natychmiast przerwać leczenie, zanim jeszcze otrzyma się wyniki badań laboratoryjnych.

W przypadku wystąpienia pancytopenii należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Dialginum i wykonać badania krwi, aż sytuacja się unormuje (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, uszkodzenie szpiku, niekiedy kończące się zgonem.

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej produkt leczniczy wywołuje hemolizę krwinek.

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne

Bardzo rzadko: astma analgetyczna, napady astmy

U pacjentów z zespołem astmy analgetycznej reakcje uczuleniowe objawiają się typowymi napadami astmy.

Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny.

Mogą wystąpić reakcje rzekomo-anafilaktyczne i anafilaktyczne, szczególnie po podaniu dożylnym. Mniej nasilone reakcje występują typowo w postaci zmian skórnych i w obrębie błon śluzowych, jak np. świąd, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk, duszności – rzadziej- zaburzenia żołądka i jelit. Takie, łżej przebiegające odczyny mogą przechodzić w cięższe formy z uogólnioną pokrzywką, ciężkim obrzękiem naczynioruchowym (także w obrębie krtani), ciężkim skurczem oskrzeli, zaburzeniami rytmu serca, spadkiem ciśnienia tętniczego (niekiedy poprzedzonym jego wzrostem) i wstrząsem.

Należy poinformować pacjenta o tym, aby w przypadku wystąpienia takich objawów reakcji anafilaktycznej, natychmiast odstawić lek i wezwać pomoc lekarską, gdyż istnieje zagrożenie życia. Reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne mogą być ciężkie i mogą zagrażać życiu.

Występują w szczególności po podaniu pozajelitowym. Reakcje te mogą rozwinąć się w trakcie wstrzyknięcia lub bezpośrednio po podaniu pozajelitowym, występują jednak przeważnie w pierwszej godzinie po podaniu. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego stosowania metamizolu sodowego jednowodnego bez powikłań.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: bóle i zawroty głowy.

Rzadkie - padaczkopodobne drgawki po wysokich dawkach leku.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko - atak astmy, skurcz oskrzeli, duszności.

#### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: podczas lub po podaniu produktu mogą wystąpić reakcje hipotensyjne, które prawdopodobnie są uwarunkowane farmakologicznie i nie towarzyszą im objawy reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Mogą one prowadzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Szybkie podanie dożylnie zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia niedociśnienia.

#### Częstość nieznana - tachykardia, sinica

W przypadku bardzo wysokiej gorączki może wystąpić, zależne od dawki, krytyczne zmniejszenie ciśnienia krwi bez objawów nadwrażliwości.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: nudności, wymioty, bóle brzucha, podrażnienie żołądka, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: uszkodzenie wątroby, cholestaza, żółtaczką

Bardzo rzadko - hiperbilirubinemia

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana: zmniejszenie apetytu.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka pękowa.

Rzadko: wysypka (np. plamkowo-grudkowa).

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne- zespół Stevensa-Johnsona (STS) lub toksyczna nekroliza naskórka (TEN, zespół Lyella).

W takich przypadkach, konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: może wystąpić nagle pogorszenie czynności nerek, przy czym w niektórych przypadkach może rozwijać się białkomocz, skąpomocz lub bezmocz oraz ostra niewydolność nerek. Może wystąpić również śródmiąższowe zapalenie nerek.

Częstość nieznaną: po zastosowaniu bardzo dużych dawek metamizolu sodowego jednowodnego wydalanie nieszkodliwego metabolitu może powodować czerwone zabarwienie moczu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ustalono wielkości dawki toksycznej dla człowieka. Maksymalna dawka dobową wynosi 4 g/dobę. W piśmiennictwie opisano przypadki zatrucia metamizolem po przyjęciu doustnym dawki powyżej 10 g leku. Należy monitorować parametry rozmazu krwi. Przy podejrzeniu agranulocytozy, należy natychmiast przerwać podawanie leku.

Podanie dużych dawek pyrazolonu wywołuje pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Po przyjęciu bardzo dużych dawek, wydalanie kwasu rubazonowego może powodować czerwone zabarwienie moczu.

#### Objawy przedawkowania:

Mogą wystąpić zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia słuchu, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia świadomości, śpiączka, drgawki toniczno - kloniczne czy zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca (tachykardia).

Przedawkowanie metamizolu może spowodować także bóle brzucha, wymioty, nadżerki błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, krwawienia, perforację, uszkodzenie komórek wątrobowych, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwicę cewek nerkowych oraz alergiczny skurcz oskrzeli.

Odnotowano przypadki występowania wysypki, pokrzywki, obrzęku, złuszczonego zapalenia oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

Istnieje także możliwość wystąpienia zaburzeń hematologicznych np. leukopenii, trombocytopenii, uszkodzenia szpiku, niedokrwistości aplastycznej.

#### Leczenie przedawkowania:

Brak odtrutki na metamizol.

Krótko po przyjęciu leku można próbować ograniczyć wchłanianie leku (płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego).

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Wydalanie głównego metabolitu, 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA) można przyspieszyć przez zastosowanie hemodializy, hemofiltracji, hemoperfuzji lub filtracji osocza.

Leczenie intoksykacji, podobnie jak i zapobieganie ciężkim powikłaniom, może powodować konieczność zastosowania ogólnej i specjalistycznej opieki medycznej na oddziale intensywnej terapii.

W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Większość podanej dawki metamizolu sodowego jednowodnego (około 90 %) wydalana jest z moczem w postaci metabolitów.

Można zastosować forsowną diurezę lub dializę otrzewnową.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, pirazolony.

Kod ATC: N02BB02

Metamizol jest pochodną pirazolonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz spazmolitycznym. W porównaniu do opioidowych leków przeciwbólowych metamizol nie hamuje ośrodka oddechowego. Nawet w wysokich dawkach nie ma wpływu na perystaltykę jelit i nie powoduje zaparć.

Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Wyniki dostępnych badań wskazują na to, że metamizol i jego główny metabolit (4-metylo-amino-antypiryna) prawdopodobnie hamują syntezę prostaglandyn, zarówno poprzez ośrodkowy jak i obwodowy układ nerwowy.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym metamizol sodowy jednowodny ulega szybkiej hydrolizie do aktywnego metabolitu 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA), którego biodostępność wynosi około 90 % i jest nieco większa po podaniu doustnym niż pozajelitowym. Pokarm nie wpływa na wchłanianie metamizolu sodowego jednowodnego. Maksymalne stężenie występuje po 1,2-2,0 godzin od chwili zastosowania metamizolu.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji MAA wynosi 1,15 l/kg beztłuszczowej masy ciała. Metamizol przenika przez łożysko. Wszystkie metabolity metamizolu są wydzielane do mleka kobiecego.

#### Metabolizm

Po przyjęciu doustnym metamizol ulega całkowitej hydrolizie do czynnego farmakologicznie metabolitu, 4-N-metyloaminoantypiryny (MAA), który z kolei ulega przemianie do 4-N-formyloaminoantypiryny (FAA) - metabolit ostateczny i do 4-aminoantypiryny (AA). AA ulega dalszej przemianie do 4-N-acetyloaminoantypiryny (AAA) przy udziale polimorficznej N-acetylo-transferazy. Okres półtrwania MAA wynosi od 2,6 do 3,5 godzin.

Działanie kliniczne wykazuje głównie MAA, w pewnym stopniu także jej metabolit, 4-aminoantypiryna (AA). Wartość pola pod krzywą (AUC) dla AA wynosi około 25 % pola pod krzywą dla MAA. Metabolity 4-N-acetyloaminoantypiryna (AAA) i 4-N-formyloaminoantypiryna (FAA) są prawdopodobnie farmakologicznie nieaktywne.

Farmakokinetyka wszystkich metabolitów metamizolu ma charakter nieliniowy. Nie jest znane znaczenie kliniczne tego zjawiska. Podczas krótkotrwałego leczenia gromadzenie się metabolitów ma niewielkie znaczenie kliniczne.

Z białkami osocza MAA wiąże się w 58%, AA w 48%, FAA w 18 % a AAA w 14%.

#### Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki można zidentyfikować 85% wydalonych z moczem metabolitów, z czego 3±1 % stanowią MAA, 6±3% AA, 26±8 % AAA i 23±4 % FAA.

Klirens nerkowy, po pojedynczej doustnej dawce 1 g metamizolu sodowego jednowodnego wynosił dla MAA 5±2, dla AA 38± 13, AAA 61±8 i FAA 49±5 ml /min. Okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosi odpowiednio 2,7±0,5 godziny dla MAA, 3,7±1,3 godziny dla AA, 9,5±1,5 godziny dla AAA i 11,2±1,5 godziny dla FAA.

Wydalanie 4-MAA zmniejszyło się o 22 % po wielokrotnym podaniu metamizolu sodowego jednowodnego, a u pacjentów w podeszłym wieku o 33 %.

U pacjentów w podeszłym wieku AUC wzrasta 2-3-krotnie. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji MAA i FAA po podaniu pojedynczej dawki doustnej zwiększa się około trzykrotnie, natomiast w przypadku AA i AAA okres półtrwania nie wzrósł w tym samym stopniu. U tych pacjentów należy unikać stosowania dużych dawek leku.

Dostępne dane na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują na zmniejszoną szybkość eliminacji niektórych metabolitów (AAA i FAA). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy unikać stosowania dużych dawek leku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Dostępne są badania na temat toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzane na różnych gatunkach zwierząt. Szczury otrzymywały przez 6 miesięcy *per os* po 100-900 mg metamizolu na kg masy ciała. W największej dawce (900 mg na kg masy ciała) po 13 tygodniach zaobserwowano zwiększenie liczby retikulocytów oraz ciałek Heinza.

Psy otrzymywały przez 6 miesięcy metamizol w dawkach od 30 mg do 600 mg na kg masy ciała. W zależności od dawki od 300 mg na kg masy ciała zaobserwowano niedokrwistość hemolityczną oraz zaburzenia czynności nerek i wątroby.

#### Genotoksyczność i rakotwórczość

Dla metamizolu dostępne są badania *in vitro* i *in vivo* ze sprzecznymi wynikami w identycznych systemach testowych.

Długookresowe badania na szczurach nie wykazały rakotwórczego potencjału. W dwóch z trzech badań długookresowych na myszach przy podawaniu dużych dawek zaobserwowano liczne gruczolaki komórek wątroby.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Badania nad embriotoksycznością na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego.

Śmierć zarodków zaobserwowano u królików już przy dawce dobowej 100 mg na kg masy ciała, która nie jest śmiertelna dla matki. U szczurów obserwowano śmierć zarodków po podaniu dawek z zakresu śmiertelnego dla matki. Dawki dobowe powyżej 100 mg na kg masy ciała prowadziły u szczurów do wydłużenia czasu trwania ciąży i upośledzenia przebiegu porodu ze zwiększoną śmiertelnością matki i młodych.

Badania nad płodnością wykazały nieznacznie obniżoną częstość zachodzenia w ciążę w pokoleniu rodziców przy dawce powyżej 250 mg/kg mc. na dobę. Płodność pokolenia F1 nie została upośledzona.

Potencjalne właściwości mutagenne metamizolu wskazują na jego możliwe działanie genotoksyczne i kancerogenne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Substancje pomocnicze:*

Mannitol

Sodu cyklaminian

Aromat truskawkowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

#### *Skład aromatu truskawkowego:*

Cis-3-heksan-1-ol

4-hydroksy-2,5-dwumetylo-3-furanon

Etylo-2-metylomaślan

Kwas heksanowy

Metylu cynamonian  
Maltol  
Guma arabska  
Syrup glukozowy odwodniony (kukurydziany)  
Dwutlenek krzemu

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Produkt leczniczy Dialginum należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce i na pudełku.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmiany w wyglądzie proszku.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Dialginum, 1000 mg, to proszek barwy białej lub prawie białej i aromacie truskawkowym, pakowany po 4,5 g w saszetki z folii Polietylen/Aluminium/Papier.

W tekturowym pudełku znajduje się 6 saszetek oraz ulotka.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Zawartość saszetki należy rozpuścić w szklance wody i wypić natychmiast po rozpuszczeniu, w czasie nie dłuższym niż 5 min. Lek rozpuszczony, a nie wypity w ciągu 5 minut, należy wylać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

CHEMAX PHARMA LTD  
8A Goritsa Str.  
1618 Sofia  
Bułgaria  
Tel: +359 2 955 6298  
Email: [office@chemaxpharma.com](mailto:office@chemaxpharma.com)

## **8. NUMER POZWOLENIA NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nr. 25807

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-03-13

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
[www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)