

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Dialginum 500 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego.**

### **Przeznaczone do publicznej wiadomości.**

Jest to streszczenie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Dialginum 500 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego, które wyszczególnia środki, jakie należy podjąć w celu zapewnienia najbezpieczniejszego stosowania leku.

Streszczenie to powinno być czytane łącznie ze sprawozdaniem PAR oraz informacjami o produkcie Dialginum 500 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego.

### **VI 2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Leki przeciwbólowe stanowią ponad połowę leków sprzedawanych bez recepty. W krajach uprzemysłowionych w ciągu roku szacunkowo zażywanych jest 20-60 g leków na osobę, bez istotnych dowodów toksyczności.

Metamizol jest powszechnie stosowany jako lek przeciwbólowy, przeciwgorączkowy i środek rozkurczowy w ponad 100 krajach. W wielu z tych krajów (np. w Niemczech, Hiszpanii, Bułgarii, Rosji i we Włoszech) stanowi jeden z najczęściej stosowanych analgetyków nieopiodowych.

Uczucie bólu ma kilka wymiarów: oprócz postrzegania go zmysłami, zawsze składa się na nie również aspekt emocjonalny i duchowy. Ból jest częstą skargą pacjentów podczas wizyt lekarskich, a jego właściwe zwalczanie- z medycznego punktu widzenia- jest obowiązkowe. Różne aspekty jego odczuwania wyjaśniają więc dlaczego nie istnieje tylko jeden sposób terapeutycznego łagodzenia bólu. W percepcję i kontrolę bólu zaangażowana jest także sieć obszarów mózgu.

Gorączka jest częstym objawem u chorych na raka oraz wśród dzieci, stanowiąc przy tym od 19% do 30% nagłych przypadków pediatrycznych. W takich przypadkach leki przeciwgorączkowe są główną formą leczenia. Metamizol należy podawać tylko wówczas, gdy leczenie innymi środkami do kontrolowania wysokiej lub zagrażającej życiu gorączki nie odniosło skutku, lub gdy pacjent nie toleruje innych leków przeciwgorączkowych.

### **VI 2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Przy podawaniu równoważnej dawki działanie metamizolu jest porównywalne do działania różnych opiodowych leków przeciwbólowych, takich jak: tramadol, pentazocyna i petydyna. Oprócz silnego działania przeciwbólowego, produkt ma również działanie przeciwgorączkowe i rozkurczowe, nie wywołuje niekorzystnego wpływu antycholinergicznego. Jego działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie zwieracza Oddiego, dróg moczowych i pęcherza żółciowego jest porównywalne do działania butylobromku hioscyny. Po podaniu w dawkach klinicznych nie wykazuje jednak żadnej aktywności przeciwzapalnej w przeciwieństwie do aspiryny i innych NLPZ. Z drugiej strony, metamizol, tak jak aspiryna, ma znaczny wpływ na agregację płytek krwi. W porównaniu do narkotycznych leków przeciwbólowych, metamizol – nawet, gdy podany w dużych dawkach- nie hamuje ośrodka oddechowego, nie ma wpływu na perystaltykę jelit, i nie powoduje zapać. W terapii metamizol może być stosowany jako: analgezja kontrolowana przez pacjenta (patient-controlled analgesia, ang. PCA), środek przeciwbólowy w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego, nowotworowego i bólu różnego pochodzenia (ból pourazowy, ból przy zawale mięśnia sercowego, urazie czaszkowo-mózgowym, oraz ból odczuwany podczas inwazyjnych badań diagnostycznych), jak również bólu

nerwowo-mięśniowym, bólu głowy i migrenie. Jego spazmolityczne działanie połączone z silnym działaniem przeciwbólowym jest bardzo pomocne podczas napadów kolki. Ponadto, metamizol jest przydatnym środkiem przeciwgorączkowym, zarówno u dorosłych jak i dzieci. Nie wykazuje on znacznych działań niepożądanych, charakteryzuje się minimalnymi interakcjami z innymi lekami.

Dlatego metamizol w odniesieniu do ogólnych właściwości farmako-toksykologicznych i klinicznych, jak również ze względu na zastosowanie kliniczne, jest dobrze znany na całym świecie. Dobrze udokumentowane zastosowanie kliniczne metamizolu w leczeniu gorączki i bólu różnego pochodzenia zostało zatem niewątpliwie ugruntowane.

### VI 2.3. Nieznane informacje dotyczące korzyści wynikających z leczenia

W związku z wieloletnim zastosowaniem klinicznym leku istnieją wystarczające dowody, świadczące o braku jakiegokolwiek obecnie nieznanego potencjału ryzyka substancji. Podsumowując, stosowanie leku zgodnie ze wskazaniami, tj. przeciwgorączkowo lub w uśmierzaniu bólu różnego pochodzenia, skuteczność i akceptowalny poziom bezpieczeństwa metamizolu, jak i właściwości farmako-toksykologiczne leku w stosunku do jego zastosowania klinicznego, zostały przedstawione odpowiednio w opublikowanych pozycjach literatury naukowej, biorąc pod uwagę, że metamizol - substancja czynna preparatu *Dialginum 500 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego*, ma ugruntowane zastosowanie lecznicze i uznaną skuteczność oraz możliwy do zaakceptowania poziom bezpieczeństwa.

### VI 2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

#### *Istotne zidentyfikowane zagrożenia*

Zagrożenie	Aktualny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
<b>Hematologiczne działania niepożądane</b>	<p>Podczas podawania metamizolu wśród pacjentów występowała niedokrwistość hemolityczna i niedokrwistość aplastyczna. Agranulocytoza występowała stosunkowo często i prowadziła do zgonu (Arellano, Sacristan, 1990; Ibanez <i>et al</i>, 2005). Agranulocytoza wywołana lekami związana była z metamizolem najczęściej podczas 20-letniego okresu testowania bezpieczeństwa leków w Holandii (van der Klaw <i>et al</i>, 1998). Początek agranulocytozy jest nieprzewidywalny, śmiertelne przypadki wystąpiły po krótkoterminowym lub okresowym stosowaniu, jak również po podawaniu długoterminowym; mechanizm nadwrażliwości nie jest obecnie znany.</p> <p>Metamizol sodowy może rzadko powodować zagrażający życiu wstrząs i agranulocytozę. Częstotliwość występowania agranulocytozy indukowanej</p>	<p><i>Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów.</i></p> <p>Metamizol jest szczególnie interesującym przypadkiem, ponieważ w różnych regionach świata wydaje się on być silnie lub słabo związany z agranulocytozą. Przyczyny tego zjawiska nie są zrozumiałe. Badanie IAAS pokazało w Barcelonie, Berlinie, Ulm i Mediolanie 15-krotny wzrost ryzyka związany ze stosowaniem leku. Dla porównania, w Izraelu, na Węgrzech i w Bułgarii odnotowano jedynie nieznaczny jego wzrost (IAAS, 1986). Jednakże, nawet w regionach o wysokim ryzyku względnym, zwiększone ryzyko związane z chorobą było bardzo niskie,</p>

Zagrozenie	Aktualny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
	<p>metamizolem była zróżnicowana w różnych rejonach geograficznych i poszczególnych badaniach (Vlahov, Bacracheva, 1989) Różnice regionalne są najprawdopodobniej związane z dostępnością i schematem zastosowania leku w różnych krajach. Większość raportów dotyczących ryzyka agranulocytozy była oparta na obserwacji małej liczby przypadków i odpowiadających im grup kontrolnych. Niektóre z tych raportów były niepotwierdzone, a wielkość oszacowanego ryzyka była znacznie zróżnicowana.</p> <p>Agranulocytoza to stan hematologiczny z ostrym początkiem, kiedy liczba neutrofilów spada często niespodziewanie i do niewykrywalnego poziomu. Prowadzi to do znacznie zwiększonej podatności na zakażenia bakteryjne, poważne zakażenia miejscowe lub do posocznicy, a także, nawet w erze antybiotyków, do podwyższonego ryzyka zgonu. Objawy kliniczne agranulocytozy na tle immunologicznym są zwykle charakteryzowane przez wydłużony okres neutropenii, po której następuje ostry rzut choroby. Podobnie jak każda reakcja alergiczna, może być ona związana z eozynofilią, gorączką i wysypką skórą (Sabbaga <i>et al.</i> 1993).</p> <p>Agranulocytoza w większości przypadków wydawała się mieć charakter wtórny, niespowodowany zażywaniem lekami, czy udokumentowanymi przez IAAS związkami z: metamizolem, sulfonamidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, tyreostatykami, lekami kardiologicznymi, a także szeregiem innych czynników. W sumie szacuje się, że 65% epizodów występowania agranulocytozy może być spowodowana lekami. Badania przeprowadzone w Bangkoku wykazują, że częstotliwość występowania agranulocytozy u chorych ambulatoryjnych jest nadzwyczaj niska,</p>	<p>wynosiło poniżej jednego przypadku na milion użytkowników w ciągu tygodnia. W badaniu wykonanym przez Shapiro <i>et al.</i> (1999) tylko jeden przypadek i trzy grupy kontrolne poddano leczeniu metamizolem, a dokonanie oceny leku nie było możliwe.</p> <p>Dlatego znaczny wzrost ryzyka mógł nie zostać wykryty. Bez względu na ryzyko, oczywistym jest, że jedynie nieliczne przypadki to skutek przyjmowania leku, w przeciwieństwie do wcześniejszej sugestii o istnieniu problemu zdrowia publicznego.</p> <p>Typowymi objawami agranulocytozy są: zapalenie błony śluzowej, ból gardła, gorączka (w tym nieuzasadniona, utrzymująca się lub nawracająca), wzrost wskaźnika sedymentacji erytrocytów bez, lub tylko z nieznacznym powiększeniem węzłów chłonnych, lub nieoczekiwane pogorszenie ogólnego stanu zdrowia. U pacjentów otrzymujących antybiotyki objawy mogą być minimalne. Przyjmowanie metamizolu sodowego musi być natychmiast przerwane, gdy wystąpią objawy agranulocytozy lub małopłytkowości, bez czekania na dalsze wyniki badań (np. laboratoryjnych) (Hedenmalm, Spigset, 2002). W Europie, roczna częstotliwość występowania idiosynkratycznej agranulocytozy polekowej</p>

Zagrożenie	Aktualny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
	<p>wynosi 0,7 na milion rocznie (Shapiro <i>et al.</i>, 1999). Wartość tą można porównać z częstotliwością wynoszącą 3,4 na miliona w ciągu roku (w zakresie 5 1.5-5.5) w ośmiu regionach, które uczestniczyły w IAAS. Metamizol jest szczególnie interesującym przypadkiem, ponieważ w różnych regionach świata wydaje się on być silnie lub słabo związany z agranulocytzą. Przyczyny tego zjawiska nie są zrozumiałe. Badanie IAAS pokazało w Barcelonie, Berlinie, Ulm i Mediolanie 15-krotny wzrost ryzyka związanego ze stosowaniem leku. Dla porównania, w Izraelu, Budapeszcie i Sofii odnotowano jedynie nieznaczny jego wzrost (IAAS, 1986). Jednakże, nawet w regionach o wysokim ryzyku względnym, zwiększone ryzyko związane z chorobą było bardzo niskie, wynosiło poniżej jednego przypadku na milion użytkowników w ciągu tygodnia. W badaniu wykonanym przez Shapiro <i>et al.</i> (1999) tylko jeden przypadek i trzy grupy kontrolne poddano leczeniu metamizolem, a dokonanie oceny leku nie było możliwe.</p> <p>Dlatego znaczny wzrost ryzyka mógł nie zostać wykryty. Bez względu na ryzyko, oczywistym jest, że jedynie nieliczne przypadki to skutek przyjmowania leku, w przeciwieństwie do wcześniejszej sugestii o istnieniu problemu zdrowia publicznego.</p>	<p>wynosi od 3,4 do 5,3 przypadków na milion mieszkańców, podczas gdy w USA od 2,4 do 15,4 przypadków na milion rocznie (Andres <i>et al.</i>, 2006).</p> <p>Agranulocytoza indukowana lekami może być powodowana przez pewne mechanizmy genetyczne. Erinc <i>et al.</i> (2003) opisuje przypadek hospitalizowanej 68-letniej kobiety z reakcją idiosynkratyczną wywołaną metamizolem, cierpiącej na duszności, zmęczenie i obrzęk przedgoleniowy. Pełna morfologia krwi, czynności wątroby oraz nerek były w normie. W czwartym dniu hospitalizacji pacjentce podano 500 mg metamizolu ze względu na ból zęba. W kolejnych dniach zaobserwowano umiarkowany spadek komórek krwi (WBC: <math>2,0 \times 10^3/\mu\text{L}</math>, RBC: <math>3,00 \times 10^6/\mu\text{L}</math>, Hb: 9,2 g/dl, Htc: 28%, płytki: <math>82 \times 10^3/\mu\text{L}</math>) oraz zaburzenia czynności nerek (BUN: 124 mg/dl, kreatynina 7,0 mg/dl). Dziewiątego dnia czynności nerek były w normie (BUN: 35 mg/dl, kreatynina: 0,9 mg/dl). W tym samym czasie wyniki pełnej morfologii krwi były następujące: Hb: 9,8 g/dl, Htc: 30,3%, WBC: <math>5,1 \times 10^3/\mu\text{L}</math>, płytki: <math>237 \times 10^3/\mu\text{L}</math>.</p>

Zagrożenie	Aktualny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
<p><b>Anafilaksja</b></p>	<p>Wstrząs anafilaktyczny zakończony zgonem spowodowany podaniem metamizolu (częstotliwość 1 na 5000 przypadków podania leku) (Eckle <i>et al</i>, 2005; Bellegrandi <i>et al</i>, 1999). Do reakcji anafilaktycznych może dojść zaraz lub na kilka godzin po podaniu/wstrzyknięciu leku (Janke <i>et al.</i>, 2003). Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości są przypuszczalnie IgE zależne i klinicznie charakteryzują się obrzękiem naczynioruchowym i obrzękiem krtani, pokrzywką, skurczem oskrzeli, niewydolnością naczyniowo-ruchową, zgonem. Pacjenci wykazujący takie skutki uboczne na pirazolonu dobrze tolerują NLPZ,</p> <p>mają również rodzinną skłonność do alergii. Przypadki anafilaksji zaobserwowano przy pozajelitowym, jak również doustnym podawaniu metamizolu. Oszacowanie ryzyka anafilaksji indukowanej pirazonem na podstawie badań kliniczno-kontrolnych, zwłaszcza po podaniu leku pozajelitowo, jest trudne ze względu na małą ekspozycję osób z grupy kontrolnej i niejasną definicję odpowiedniego czasu narażenia istotnego etiologicznie. W Holandii podczas dwuletniego badania populacji liczącej 14,5 mln, częstotliwość występowania anafilaksji wywołanej lekami wyniosła 3,7/ milion/rok. Szacowana podwyższona śmiertelność związana ze stosowaniem metamizolu wyn. 0,22 na 100 milionów (Van der Klauw <i>et al</i>, 1998).</p> <p>Po dożylnym wlewie 1 g metamizolu zaobserwowano ciężką reakcję anafilaktyczną bez żadnych objawów skórnych. Innymi objawami były: krótkotrwałe podwyższenie ciśnienia w drogach oddechowych i znaczny obrzęk ogólny. Nagłe zatrzymanie krążenia wymagało resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Występująca wcześniej</p>	<p><i>Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów.</i></p> <p>Czynnikami ryzyka ciężkiej alergii wywołanej metamizolem są: alergię/nietolerancja metamizolu i innych nieopiodowych leków, astma oskrzelowa. Opisane są jednak przypadki wystąpienia reakcji alergicznych po wcześniejszym przyjmowaniu metamizolu bez efektów ubocznych (Stamer, 2007).</p> <p>Powikłania zagrażające życiu takie jak: zespół Stevensa-Johnson'a, toksyczna martwica naskórka, anafilaksja czy agranulocytoza są niezwykle rzadkie. Jednakże, badania i identyfikacja subpopulacji z podwyższonym ryzykiem (a w szczególności zagadnień dotyczących ryzyka związanego ze zróżnicowaniem geograficznym) oraz zdobycie porównywalnych danych ilościowych o wszystkich poważnych skutkach ubocznych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych powinny być celami na przyszłość.</p> <p>Podsumowując, łagodne reakcje alergiczne mogą zanikać lub mieć charakter ogólny. Mogą one objawiać się jako: pokrzywka, ciężki obrzęk naczynioruchowy (w tym krtani), arytmia, ostry skurcz oskrzeli, niedociśnienie (może być poprzedzone fazą nadciśnienia) i wstrząs sercowo-naczyniowy (Bajoghli <i>et al</i>, 1977). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na metamizol sodu</p>

Zagrożenie	Aktualny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
<b>Reakcje skórne</b>	<p>blokada <math>\beta</math> receptora spowodowała słabą odpowiedź na adrenalinę. Powrót pacjenta do zdrowia nastąpił bez powikłań. Poprzednie opisy przypadków pokazały, że objawy reakcji alergicznej po podaniu metamizolu mogą się znacznie różnić. Rumień, skurcz oskrzeli i obrzęk powiek/naczynioruchowy mogą występować pojedynczo lub łącznie. Niewydolność sercowo-naczyniowa spowodowana skrajnym obrzękiem ogólnym i następującym później nadciśnieniem wystąpiła po dożylnym podaniu znieczulenia.</p> <p>Ciężkim, zagrażającym życiu powikłaniem skórnym jest zespół Stevensa-Johnson'a oraz zespół Lyell'a (toksyczna martwica naskórka). Przypadki zaobserwowano po podaniu pirazonów. W latach 1989 i 1992 przeprowadzono obszerne populacyjne badanie kliniczno-kontrolne obejmujące około 120 milionów mieszkańców Francji, Niemiec, Włoch i Portugalii. Przeprowadzono je w celu oszacowania ryzyka związanego ze stosowaniem poszczególnych leków w ciągu tygodnia poprzedzającego pierwsze objawy choroby. 7 spośród 245 przypadków (3%) oraz 1% przypadków z grupy kontrolnej stosowało pirazonony. Zgodnie z wieloczynnikowym ryzykiem względnym związek między pirazonami jako grupą leków, metamizolem, a działaniami niepożądanymi nie jest istotny statystycznie (Revuz &amp; Roujeau, 1996).</p>	pacjenci z nietolerancją leków przeciwbólowych cierpią zazwyczaj na ataki astmy.
<b>Wpływ na przewód pokarmowy</b>	Metamizol jest dobrze tolerowany przez żołądek (Sanchez et al, 2002). Nudności, wymioty, podrażnienie żołądka i suchość w jamie ustnej zaobserwowano tylko przy wysokich dawkach oraz podawaniu leku pozajelitowo. Daphan <i>et al.</i> (1999) opisał przypadek 50-letniej kobiety cierpiącej na neutropenię jelit spowodowaną pięciodniowym zażywaniem metamizolu	<i>Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów.</i>

<b>Zagrożenie</b>	<b>Aktualny stan wiedzy</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
	w celu wyleczenia infekcji górnych dróg oddechowych. Pacjentkę poddano resekcji jelita.	
<b>Nieprawidłowości sercowo-naczyniowe</b>	Przy pozajelitowym, jak również doustnym podawaniu metamizolu zaobserwowano przypadki niedociśnienia. Niekoniecznie jest to objaw nietolerancji leku, ponieważ można go zaobserwować podczas różnych procedur leczenia.	<i>Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów.</i>  Niekoniecznie jest to objaw nietolerancji leku, ponieważ można go zaobserwować podczas różnych procedur leczenia.
<b>Neurologiczne działania niepożądane</b>	Podczas podawania metamizolu wśród pacjentów występowały: senność oraz bóle głowy.	<i>Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów.</i>
<b>Nieprawidłowości funkcjonowania nerek</b>	Pogorszenie czynności nerek (białkomocz, skąpomocz, bezmocz) były rzadko obserwowane. Występowanie ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek jest głównie konsekwencją nadużywania leków i występuje zbyt rzadko, aby być przedmiotem pojedynczych przypadków (Berruti <i>et al</i> , 1998).	<i>Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów.</i>  Występowanie ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek jest głównie konsekwencją nadużywania leków i występuje zbyt rzadko, aby być przedmiotem pojedynczych przypadków (Berruti <i>et al</i> , 1998).

### ***Istotne potencjalne zagrożenia***

<b>Zagrożenie</b>	<b>Aktualny stan wiedzy</b>
Immunologiczne	Nadwrażliwość, anafilaksja
Krew	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza
Skóra	Wysypka skórna, pokrzywka, wysypka odropodobna, szkarlatynopodobna, rumieniowata, pęcherzyca, plamica, wysiękowa reakcja zapalna, rumień trwały, nadmierna potliwość, toksyczna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Układ oddechowy	Skurcz oskrzeli
Przewód żołądkowo-jelitowy	Nudności, wymioty, podrażnienie żołądka, suchość w ustach
Układ sercowo-naczyniowy	Niedociśnienie tętnicze
Układ nerwowy	Senność, zmęczenie oraz bóle głowy
Nerki	Uszkodzenie czynności nerek

### ***Brakujące informacje***

Nie dotyczy

### **VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do zagrożeń**

Każdy produkt leczniczy opisany jest w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia informacje na temat stosowania leku, związanego z nim ryzyka oraz zaleceń dotyczących minimalizacji tego ryzyka. Ulotka dla pacjenta w języku polskim zawiera skróconą wersję tego dokumentu, sformułowaną w sposób zrozumiały dla osób niezwiązanych z medycyną lub farmacją. Środki ostrożności opisane w tych dokumentach określone są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

W przypadku omawianego produktu leczniczego nie mają zastosowania żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po otrzymaniu pozwolenia na wprowadzenie do obrotu**

Nie dotyczy

### **VI 2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem, w porządku chronologicznym.**

Główne zmiany w Planie zarządzania ryzykiem

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zagrożenie dla bezpieczeństwa</b>	<b>Uwagi</b>
<i>Nr 03 lipiec 2012</i> <i>Wersja numer 01</i>	<i>lipiec 2012 r.</i>	Wytyczne w sprawie dobrej praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii Moduł V GVP - systemy zarządzania ryzykiem (wer. 1) 15 kwietnia 2014 EMA/838713/2011  <b>Wer. 1</b> <b>Część VI RMP</b>	<i>Wersja 1 zawiera:</i> <i>zmiany V.B.12. dotyczące części VI RMP</i> <i>(zaimplementowane w szablonach RMP opublikowanych dla podmiotów odpowiedzialnych)</i>
<i>Nr 03 lipiec 2014</i> <i>Wersja numer 02</i>	<i>lipiec 2014 r.</i>		