

1.09.2019

רופא ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה שמשרד הבריאות אישר את העדכונים הבאים בעלון לצרכן ולרופא של התכשירים:

Optalgin® Tablets

אופטלגין® טבליות

Optalgin® Caplets

אופטלגין® קפליות

Each tablet/caplet contains: Dipyron 500mg

**עדכונים בעלון לצרכן ובעלון לרופא**

**התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:**

Relief of moderate to severe pain as in headache, toothache, dysmenorrhea and for high fever that does not respond to other measures.

**ברצוננו להודיע שהעלון לצרכן עודכן, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק):**

**עדכונים עיקריים בעלון לצרכן**

**אין להשתמש בתרופה אם:**

- אל תשתמשי בתרופה כאשר הינך בהריון או מניקה.
- אל תשתמשי בתרופה זו אם ידוע לך על חוסר באנזים G6PD ("רגישות לפול")
- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל דיפירון (מטאמיזול) או לתכשירי פירזולין אחרים (כגון פרופיפנאזון, פנאזון) או לתכשירי פירזולידין (כגון פנילבוטאזון, אוקסיפנבוטאזון), כולל גם מטופלים אשר הגיבו, לדוגמה, בירידה משמעותית בספירת תאי דם לבנים מסוג מסוים (אגרנולוציטוזיס) לאחר שימוש בתכשירים אלה.
- אתה רגיש (אלרגי) לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6 - "מידע נוסף").
- יש לך רגישות ידועה למשככי כאבים (תסמונת אסתמה כתוצאה מנטילת משככי כאבים או רגישות למשככי כאבים המתבטאת בסרפדת/אנגיואדמה). הכוונה למטופלים המגיבים למשככי כאבים (כגון סליצילים, פראצטמול, דיקלופנק, איבופרופן, אינדומטצין או נפרוקסן) בהיצרות ועווית (התכווצות) של דרכי הנשימה התחתונות (עווית סמפונות) או בתגובות רגישות יתר אחרות כגון גרד, קדחת השחת, נזלת ונפיחות (סרפדת, דלקת באף, אנגיואדמה).

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה**

- אם אתה מפתח תגובת רגישות יתר (תגובות אנפילקטואידיות) לאופטלגין, אתה נמצא בסיכון גבוה לפתח תגובות דומות למשככי כאבים אחרים.
- אם אתה מפתח תגובות אלרגיות או תגובות חיסוניות (מתווכות על ידי מערכת החיסון) אחרות לאופטלגין (כגון אגרנולוציטוזיס), אתה נמצא בסיכון גבוה לפתח תגובות דומות לתכשירי פירזולין ופירזולדין אחרים (חומרים דומים מבחינה כימית).
- אם אתה מפתח סימנים של אגרנולוציטוזיס, פנציטופניה או תרומבוציטופניה (שינויים בספירות דם), עליך להפסיק באופן מיידי את הטיפול באופטלגין ולפנות ליעוץ רפואי מיד (ראה סעיף 4 - "תופעות לוואי").

### **תגובות רגישות יתר חמורות (תגובות אנפילקטואידיות או אנפילקטיות):**

אם אתה סובל מאחת מהמחלות או מהרגישויות המפורטות להלן, הסיכון להופעת תגובות רגישות יתר חמורות לאופטלגין, עולה באופן משמעותי:

- רגישות לתרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידיות (משככי כאבים ותרופות אנטי-ראומטיות) המתבטאת בתסמינים כמו גרד ונפיחות (סרפדת, אנגיואדמה) (תסמונת אסתמה כתוצאה מנטילת משככי כאבים או רגישות למשככי כאבים המתבטאת בסרפדת/אנגיואדמה, ראה סעיף 2 - "אין להשתמש בתרופה אם").
- התקפים של קוצר נשימה הנגרמים עקב היצרות של דרכי הנשימה הקטנים ביותר (אסתמה ברונכיאלית), במיוחד אם אתה סובל בו זמנית מדלקת האף והסינוסים (רינוסינוסיטיס) ומפוליפים באף.
- סרפדת (אורטיקריה) כרונית.
- רגישות יתר לחומרי צבע (כגון טרטריזין) או לחומרים משמרים (כגון בנזואטים).
- רגישות לאלכוהול: התעטשות, עיניים דומעות והסמקה חמורה בפנים המתרחשות גם בעת צריכת כמויות אלכוהול קטנות. רגישות לאלכוהול מסוג זה עשויה להוות סימן לרגישות למשככי כאבים שלא אובחנה עד כה (ראה סעיף 2 - "אין להשתמש בתרופה אם").
- יש להתייעץ עם הרופא אודות תופעות אלו טרם השימוש בתרופה. במטופלים המצויים בסיכון מוגבר לתגובות רגישות יתר, יעשה שימוש באופטלגין אך ורק לאחר הערכה קפדנית של הסיכונים האפשריים כנגד התועלת הצפויה. אם נעשה שימוש באופטלגין במקרים אלו, על המטופל להיות במעקב רפואי צמוד, לצד טיפול חירום הזמין לשימוש מיידי.

...

### **תגובות עוריות חמורות**

תגובות עוריות מסכנות חיים (תסמונת סטיבנס-ג'ונסון, טוקסיק אפידרמל נקרוליזיס) דווחו בעת שימוש בדיפירון. אם מתפתחת פריחה עורית, המלווה לעתים קרובות בשלפוחיות או בנזק לקרומים הריריים, עליך להפסיק את הטיפול באופטלגין באופן מיידי. לעולם אין לתת שוב טיפול בדיפירון (ראה סעיף 4 - "תופעות לוואי").

### **ירידת לחץ דם (תגובות של תת-לחץ דם מבודד)**

- אופטלגין עלול לגרום לתגובות של תת-לחץ דם מבודד (ראה סעיף 4 - "תופעות לוואי"). עלייה בסיכון זה מתרחשת במקרים הבאים:
- אם אתה סובל מלחץ דם נמוך (תת-לחץ דם קיים), מחוסר נוזלים משמעותי (התייבשות), מזרימת דם לקיחה או מסימנים ראשוניים של כשל בזרימת דם (כגון במקרה של התקף לב או פציעות חמורות).
- אם אתה סובל מחום גבוה.
- הרופא ישקול בקפידה את הטיפול באופטלגין, ינהל מעקב צמוד אחר המטופל וינקוט לפי הצורך באמצעים מניעתיים (כגון ייצוב זרימת הדם) על מנת להפחית את הסיכון לירידת לחץ דם.
- אם יש צורך למנוע ירידה של לחץ הדם בכל מחיר (למשל במקרים של מחלת לב כלילית חמורה או היצרות [משמעותית] של כלי הדם המספקים דם למוח החוסמת את זרימת הדם), ניתן להשתמש באופטלגין רק תחת מעקב קפדני אחר זרימת הדם.

### **מטופלים עם הפרעה בתפקוד הכליות או הכבד**

אם אתה סובל מתפקוד לקוי של הכליות או הכבד, יש להשתמש באופטלגין אך ורק לאחר הערכת תועלת-סיכון יסודית, תוך נקיטת אמצעי זהירות הולמים (ראה סעיף 3 - "הפרעה בתפקוד הכליות או הכבד").

### מטופלים קשישים

הפרשת תוצרי פירוק של אופטלגין עלולה להיות מעוכבת במטופלים קשישים (ראה סעיף 3 "מטופלים קשישים").

### תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:

- ציקלוספורין (תרופה לדיכוי מערכת החיסון) - אופטלגין עלול לגרום לירידה ברמת ציקלוספורין בדם. לכן, אם ניתן בו-זמנית, יש לעקוב אחר רמות ציקלוספורין בדמך.
- מתוטרקסאט (תרופה לטיפול במחלות סרטן ובמחלות ראומטיות מסוימות) - מתן בו-זמנית עם אופטלגין עלול להגביר את הסיכון לפגיעה אפשרית בייצור דם על ידי מתוטרקסאט, במיוחד במטופלים קשישים. לפיכך, יש להימנע משילוב זה.
- חומצה אצטיל-סליצילית (ASA, אספירין) - אופטלגין עלול להפחית את השפעתה על טסיות הדם. אם אתה נוטל חומצה אצטיל-סליצילית במינון נמוך על מנת להגן על לבך, יש להשתמש באופטלגין בזהירות.
- בופרופיון (לטיפול בדיכאון ולהפסקת עישון) - אופטלגין עלול לגרום לירידה ברמות בדם של בופרופיון, לפיכך, נדרשת זהירות בעת שימוש בבופרופיון בו-זמנית עם אופטלגין.
- כלורפרומזין (תרופה לטיפול בהפרעות נפשיות) - אם נעשה שימוש באופטלגין בו-זמנית עם כלורפרומזין עלולה להתרחש ירידה חמורה בחום גופך (היפותרמיה).

ידוע כי תרופות מקבוצת תכשירי פירזולון (אליה משתייך אופטלגין) עלולות לגרום לתגובות בין-תרופתיות עם תרופות מסוימות:

- תרופות למניעת קרישת דם (נוגדי קרישה במתן דרך הפה).
  - קפטופריל (תרופה לטיפול ביתר לחץ דם ובמחלות לב מסוימות).
  - ליתיום (תרופה לטיפול בהפרעות נפשיות).
  - תרופות לפינוי נוזלים מהגוף (תרופות משתנות, כגון טריאמטרן).
  - תרופות לטיפול ביתר לחץ דם.
- לא ידוע באיזו מידה אופטלגין גורם לתגובות בין-תרופתיות אלו.

### השפעה על בדיקות מעבדה

דווח לרופא שאתה נוטל אופטלגין לפני ביצוע בדיקות מעבדה, מפני שדיפירון עלול להשפיע על תוצאות של בדיקות מסוימות (כגון: רמות קראטינין בדם, שומנים, כולסטרול מסוג HDL או חומצה אורית). במידה והנך צריך למסור דגימת דם לצורך אחת מהבדיקות הנ"ל, יש ליטול אופטלגין רק לאחר מתן הדגימה.

### שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:

רצוי להימנע משתיית אלכוהול בעת השימוש באופטלגין.

### היריון והנקה

אין להשתמש בתרופה אם הינך בהריון.

אם את בהיריון או מיניקה, חושבת שאת בהיריון, או מתכננת היריון, יש להיוועץ עם הרופא או הרוקח לפני נטילת תרופה זו.

### היריון

השימוש במהלך ההיריון יעשה רק לאחר התייעצות עם הרופא ולאחר שהוא ביצע הערכת תועלת-סיכון יסודית.  
 בשליש השלישי להיריון (לאחר שבוע 28), ניתן להשתמש באופטלגין רק במקרים בהם אין תגובה לפראצטמול, ולהשתמש במינון היעיל הנמוך ביותר.  
 לאחר שבוע 28: אין ליטול יותר משלושה גרם - 6 קפלויות- ביום.

### הנקה

אין להניק בזמן הטיפול.  
 חומרי הפירוק של דיפירון מופרשים לחלב אם.  
 בתקופת ההנקה ניתן להשתמש באופטלגין רק במקרים בהם אין תגובה לפראצטמול או לאיבופרופן.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.  
 המינון ייקבע בהתאם לעוצמת הכאב או החום ובהתאם לתגובה של כל אדם לאופטלגין. יש ליטול את המינון היעיל הנמוך ביותר.  
**המינון המקובל בהעדר הוראה אחרת מהרופא הוא:**  
**מבוגרים ומתבגרים מגיל 15 שנים ומעלה (מעל משקל של 53 ק"ג):**  
 1 - 2 קפלויות/טבליות, עד 4 פעמים ביום, במרווחי זמן של 6-8 שעות.  
 אין ליטול יותר מ-8 קפלויות/טבליות ליום.  
**נשים הרות לאחר שבוע 28: אין ליטול יותר משלושה גרם - 6 קפלויות- ביום.**

...

### מטופלים קשישים

יש להפחית את המינון במטופלים קשישים מאחר שהפרשת תוצרי הפירוק של אופטלגין עלולה להיות מעוכבת.

### מטופלים בעלי מצב בריאותי כללי ירוד והפרעה בפינוי קראטינין

יש להפחית את המינון במטופלים במצב בריאותי כללי ירוד ובמטופלים עם הפרעה בפינוי קראטינין, מאחר שהפרשת תוצרי הפירוק של אופטלגין עלולה להיות מעוכבת.

### הפרעה בתפקוד הכליות או הכבד

מאחר שקצב הפינוי מהגוף יורד כאשר קיימת הפרעה בתפקוד הכליות או הכבד, יש להימנע ממתן חוזר של מינונים גבוהים. הפחתת מינון אינה הכרחית אם השימוש הוא לתקופה קצרה בלבד. אין ניסיון בשימוש ארוך טווח.

### אופן השימוש

ניתן לחצות את הטבליות/קפלויות בקו החצייה.  
 אין ללעוס!

לא קיים מידע לגבי כתישה או ריסוק.

יש ליטול אופטלגין עם משקה (כגון מים). **ניתן לקחת תרופה זו לפני או אחרי ארוחה.**

...

### סימנים של מינון יתר כוללים:

- בחילות, הקאות, כאב בטן, פגיעה בתפקודי כליה ואף פגיעה כלייתית חריפה (למשל, בצורה של דלקת כליות אינטרסטיציאלית) סחרחורת, נמנום, איבוד הכרה, פרכוסים, ירידה חדה בלחץ הדם ועד **כשל בזרימת הדם (הלם)**, הפרעות בקצב הלב.

במקרה של חשד למינון יתר יש ליידע את הרופא מיד.

...

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באופטלגין עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

**תופעות הלוואי הבאות עלולות להוביל להשלכות חמורות; יש להפסיק מיד את השימוש באופטלגין ולפנות לרופא בהקדם האפשרי:**

... מאחר שתופעות לוואי מסוימות (כגון תגובות רגישות יתר חמורות, תגובות עוריות חמורות כגון תסמונת סטיבנס-ג'ונסון או **טוקסיק אפידרמל נקרוליזיס**, אגרנולוציטוזיס או פנציטופניה) עלולות להיות מסכנות חיים. במקרים אלה, בשום אופן אין להמשיך בשימוש באופטלגין ללא השגחה רפואית. **הפסקת טיפול מוקדמת עשויה להיות בעלת חשיבות קריטית להחלמה.**

אם מופיעים סימנים של אגרנולוציטוזיס, **פנציטופניה** או תרומבוציטופניה (ראה להלן), **יש להפסיק את השימוש באופטלגין באופן מיידי ועל הרופא לבצע ספירת דם (כולל ספירת דם מבדלת). יש להפסיק את הטיפול עוד בטרם התקבלו התוצאות של בדיקות המעבדה.** אין להמשיך ליטול אופטלגין במקרה של הופעת התסמינים הבאים, המעידים על אגרנולוציטוזיס אפשרי:

- החמרה לא צפויה במצב הבריאותי הכללי (כגון חום, צמרמורת, כאב גרון, קשיי בליעה).
- **חום מתמשך או שהחום חוזר.**
- אם מופיעים שינויים בריריות המלווים בכאב (במיוחד בפה, באף ובגרון או באזור אברי המין **או פי הטבעת**).

#### תופעות לוואי אפשריות

**תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להופיע ב-עד 1 מתוך 100 מטופלים):**

- פריחה בצבע סגול עד אדום כהה, לעתים מלווה בשלפוחיות (תגובה עורית לתרופה במקום קבוע (fixed drug eruption)).
- ירידה חדה בלחץ הדם (תגובת תת-לחץ דם מבודד), אשר ייתכן ונגרמת בגלל השפעה ישירה של התרופה ואינה מלווה בסימנים אחרים של תגובת רגישות יתר. תגובה מסוג זה גרמה לירידה חמורה בלחץ הדם במקרים נדירים בלבד. הסיכון לירידה בלחץ הדם עלול להיות מוגבר במקרה של חום גבוה באופן חריג (היפרפירקסיה).
- תסמינים אופייניים לירידה חדה בלחץ הדם הם קצב לב מהיר, חיוורון, רעד, סחרחורת, בחילות ועילפון.

**תופעות לוואי נדירות (עלולות להופיע ב-עד 1 מתוך 1,000 מטופלים):**

- תגובות רגישות יתר (תגובות אנפילקטואידיות או אנפילקטיות).
- הסימנים האופייניים לתגובות קלות יותר כוללים תסמינים כגון תחושת צריבה בעיניים, שיעול, נזלת, התעטשות, לחץ בחזה, אודם בעור (במיוחד באזור הפנים והראש), סרפדת ונפיחות בפנים, ובמקרים נדירים יותר, בחילות ועוויתות בבטן. תסמיני אזהרה מסוימים כוללים צריבה, גרד ותחושת חום על פני הלשון ומתחת ללשון, ובמיוחד על פני כפות הידיים וכפות הרגליים.
- תגובות קלות יותר מסוג זה עלולות להתפתח לצורות חמורות יותר הכוללות סרפדת חמורה, אנגיודמה חמורה (נפיחות, כולל באזור הגרון), עווית סמפונות חמורה (היצרות עוויתית של דרכי הנשימה התחתונות), קצב לב מהיר (לעתים קצב לב איטי מדי), הפרעות קצב, ירידה חדה בלחץ דם (לעתים עם עלייה קודמת בלחץ הדם), איבוד הכרה והלם של מחזור הדם.
- תגובות אלו עלולות להתרחש גם אם נטלת את התרופה בעבר מספר פעמים ללא סיבוכים. **תגובות אלו עלולות להיות חמורות עד מסכנות חיים, ובמקרים מסוימים אף לגרום למוות.** במטופלים הסובלים מתסמונת אסתמה כתוצאה מנטילת משככי כאבים, תגובות רגישות יתר בדרך כלל מתבטאות כהתקפי אסתמה (ראה סעיף 2 - "אין להשתמש בתרופה אם").

...

### תופעות לוואי נדירות מאד (עלולות להופיע ב-עד 1 מתוך 10,000 מטופלים):

- ...
- קיימת עדות לכך שישנה עלייה בסיכון לאגרנולוציטוזיס אם נעשה שימוש באופטלגין למשך יותר משבוע.
- .... קצב שקיעת הדם מוגבר באופן משמעותי, בעוד שבלוטות הלימפה לרוב אינן מוגדלות כלל או מוגדלות במידה מועטה בלבד.
- תסמינים אופייניים לתרומבוציטופניה כוללים נטייה מוגברת לדימום ופטכיה (נקודות זעירות המעידות על דימום לתוך העור ולקרומים הריריים).
- התקף אסתמה (התקפי קוצר נשימה בשל היצרות של דרכי הנשימה הקטנים ביותר).
- ...
- הידרדרות חדה בתפקוד הכליות, במקרים מסוימים עם **כמות שתן קטנה באופן חריג** או ללא מתן שתן ...

### תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (השכיחות אינה ניתנת להערכה על סמך הנתונים הקיימים):

- הלב אנפילקטי.
- התקף לב כחלק מתגובה אלרגית (תסמונת קוניס).
- אנמיה המלווה בהפרעה בתפקוד מח העצם (אנמיה אפלסטית), ירידה בספירות של תאי דם לבנים ואדומים ושל טסיות (פנציטופניה), כולל מקרים המסתיימים במוות.
- תסמינים של פנציטופניה ואנמיה אפלסטית כוללים: תחושת חולי כללית, זיהום, חום מתמשך, חבורות, דימום וחיורון.

### עדכונים בעלון לרופא

...

#### Adults

1-2 caplets or 1-2 tablets up to 4 times daily.

Do not exceed 8 caplets or 8 tablets daily.

Depending on the maximum daily dose, the single dose can be taken in intervals of 6 to 8 hours.

Adults and adolescents aged 15 years and over (> 53 kg) can take up to 1000 mg per single dose.

Where the effect is inadequate, the respective single dose can be administered up to 4 times daily, depending on the maximum daily dose.

#### Duration of use

The duration of use depends upon the type and severity of the disease. In the event of longer-term treatment with Optalgin, **regular monitoring of blood count is required, including differential blood count.**

#### 4.3. Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance Dipyrone (metamizole), other pyrazolones or pyrazolidines (this also includes patients who have developed agranulocytosis following use of such substances), or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Patients with known analgesic-asthma-syndrome or analgesic-intolerance of urticaria-angioedema type, i.e. patients who react to salicylates, paracetamol or other non-narcotic

analgesics (e.g., diclofenac, ibuprofen, indomethacin, naproxen) with bronchospasm or other anaphylactoid symptoms (e.g., urticaria, rhinitis, angioedema).

- Bone marrow failure (e.g., after treatment with cytostatics) or hematopoietic disorders.
- Acute intermittent hepatic porphyria (risk of triggering an attack of porphyria).
- In children under 4 years of age or in patients with a body weight of less than 16 kg.

~~Genetic deficiency of the enzyme glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD)~~

~~Pregnancy and breastfeeding~~

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

...

##### Pancytopenia

If pancytopenia occurs, treatment must be discontinued immediately and complete blood count must be monitored until it normalizes (see section 4.8). All patients should be instructed to consult their doctor immediately if signs and symptoms occur during treatment which may indicate blood dyscrasia (e.g., malaise, infection, persistent fever, bruising, bleeding, pallor).

...

##### Severe skin reactions

There have been reports of the life-threatening skin reactions Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) following use of Dipyron. If symptoms or signs of SJS or TEN develop (such as progressive rash, often associated with blisters or mucosal lesions), treatment with Optalgin must be discontinued immediately and not resumed at any stage.

Patients should be advised of the signs and symptoms and should be monitored closely for skin reactions, especially in the first few weeks of treatment.

Patients should be asked relevant questions prior to the administration of Optalgin. Optalgin should only be used after carefully weighing the potential risks against the anticipated benefits in patients at increased risk of anaphylactoid reactions. If Optalgin are administered in such cases, patients should be placed under close medical supervision, with emergency facilities available.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Dipyron may cause a decrease in serum cyclosporine levels. These must therefore be monitored if Optalgin is used concomitantly.

Severe hypothermia may develop following concomitant use of Optalgin and chlorpromazine.

Co-administration of Dipyron and methotrexate may increase the hematotoxicity of methotrexate, especially in elderly patients. This combination should therefore be avoided.

Dipyron may reduce the anti-platelet activity of low-dose aspirin in the event of concomitant use. Dipyron should therefore be used with caution in patients taking low-dose aspirin for cardioprotection.

Dipyron may reduce bupropion blood levels. Caution should therefore be exercised with concomitant administration of Dipyron and bupropion.

The pyrazolones are known to interact with oral anticoagulants, captopril, lithium and triamterene, and to cause potential changes in the effectiveness of antihypertensives and diuretics. It is not known to what extent Dipyron also triggers such interactions.

#### Effect on assay methods

There have been reports of Dipyron interference with Trinder and Trinder-like reaction assays (e.g., determination of serum levels of creatinine, triglyceride, HDL cholesterol or uric acid). Therefore, in cases of these tests the patient should take Optalgin only after giving a blood sample.

## 4.6 Pregnancy and breast-feeding

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of Dipyron in pregnant women. Dipyron crosses the placental barrier. Dipyron has not been associated with teratogenic effects in animal studies (see section 5.3).

Since there are no adequate data from use in humans, Dipyron should only be taken after careful risk benefit assessment by a doctor.

### Use in Pregnancy and in Breastfeeding

— See Contraindications.

...

The use of Dipyron in the third trimester (after week 28) should be limited to cases which do not respond to the use of paracetamol and used at the lowest effective dose. The daily dose should be up to 3 grams, for only few days. Longer treatment needs close medical supervision

### Breast-feeding

The metabolites of Dipyron are excreted in breast milk.

The use of Dipyron should be limited to cases which do not respond to the use of paracetamol or ibuprofen.

...

## 4.8 Undesirable effects

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention:

Very common	$\geq 1/10$
Common	$\geq 1/100, < 1/10$
Uncommon	$\geq 1/1,000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10,000, < 1/1,000$
Very rare	$< 1/10,000$
Not known	Frequency cannot be estimated from available data

### *Blood and Lymphatic System Disorders*



*Rare:* Leukocytopenia.  
*Very rare:* Agranulocytosis (including fatal cases), thrombocytopenia.  
*Not known:* Aplastic anemia, pancytopenia (including fatal cases).

These reactions can occur even if Dipyron was previously administered without complications.

There is isolated evidence that the risk of agranulocytosis may increase if Dipyron is used for more than one week.

This reaction is not dose-dependent and can occur at any time during treatment.

...

Immediate discontinuation is essential for recovery. **Therefore optalgin treatment must be discontinued immediately**, without waiting for the results of laboratory-diagnostic tests, in the event of unexpected deterioration in general condition, persistent or recurrent fever, or painful mucosal changes (especially in the mouth, nose and throat region).

...

*Rare:* Anaphylactoid or anaphylactic reactions\*.  
*Very rare:* Analgesic-asthma-syndrome  
 In patients with analgesic-asthma-syndrome, intolerance reactions are typically manifested in the form of asthma attacks.  
*Not known:* Anaphylactic shock\*.  
 \*These reactions may occur in particular following parenteral application and may be severe and life-threatening, in some cases even fatal. **They can also occur if Dipyron was previously administered without complications.**

...

Optalgin should therefore be discontinued immediately in the event of skin reactions.

#### Cardiac disorders

*Frequency not known:* Kounis syndrome.

**Uncommon:** Hypotensive reactions during or after administration, which may be pharmacologically induced and may not be accompanied by other signs of anaphylactoid or anaphylactic reaction. Such reactions can lead to severe hypotension. Rapid intravenous injection increases the risk of hypotensive reactions.

**Dose-dependent critical hypotension may also occur in the event of hyperpyrexia, without further signs of hypersensitivity.**

<b>Uncommon:</b>	Fixed drug eruption.
<b>Rare:</b>	Rash (e.g., <b>maculopapular exanthema</b> ).
<b>Very rare:</b>	Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (discontinue treatment, see section 4.4).

#### *Renal and urinary disorders*

<b>Very rare:</b>	Acute deterioration of renal function, which may progress in very rare cases to proteinuria, oliguria or anuria, or <b>acute renal failure</b> , acute interstitial nephritis.
-------------------	--

#### **Reporting of suspected adverse reactions**

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form: <https://sideeffects.health.gov.il>

## 4.9 Overdose

...

#### *Therapeutic measures following overdose:*

No specific antidote is known for Dipyrone. If the Dipyrone was only recently taken, attempts can be made to limit systemic absorption using **primary detoxification measures** (e.g., **gastric lavage**) or absorption-reducing measures (e.g., activated charcoal). The main metabolite (4-N-methylaminoantipyrine) can be eliminated by hemodialysis, hemofiltration, hemoperfusion or plasma filtration.

Treatment of intoxication and prevention of severe complications, may require general and specialist intensive care monitoring and treatment.

#### *Emergency measures in the event of severe hypersensitivity reactions (shock):*

Stop administration at the first sign of hypersensitivity reactions (e.g., cutaneous reactions such as urticaria and flushing, agitation, headache, sweating, nausea). In addition to standard emergency measures such as Trendelenburg positioning, maintenance of patent airways and administration of oxygen, the administration of sympathomimetics, volume expanders or glucocorticoids may be necessary.

העלון לצרכן והעלון לרופא נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות

וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת טבע. <http://www.health.gov.il>