

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

NOGES C 1 g/2 ml .M./ .V. Enjeksiyonluk Çözelti

Steril

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

#### Etkin madde:

1 ml çözelti 500 mg metamizol sodyum içerir. Her bir 2 ml'lik çözelti içeren ampul 1 g metamizol sodyum içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

Ampul

Renksiz-açık sarı renkli ve berrak çözelti.

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

iddetli veya dirençli a rı ve ate te endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

##### Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi:

Doktorun ba ka bir önerisi yoksa a a ıda bildirilen dozlar uygulanır.

Hızlı analjezik etki gerekti inde ya da oral veya rektal uygulamanın endike olmadı ı durumlarda intravenöz veya intramüsküler uygulama tavsiye edilir.

Yeti kinler ve 15 ya ve üzerindeki gençler:

ntravenöz veya intramüsküler yoldan uygulanacak bir defalık doz 2-5 ml'dir. Bir defalık bu dozlar günlük maksimum doz 10 ml'ye (5 g) kadar artırılabilir.

##### Uygulama ekli:

Kas içine ve damar içine uygulanır.

**NOGES C ampul mutlaka hekim tavsiyesiyle kullanılmalıdır. ntravenöz uygulama**

**hekim kontrolü altında yapılmalıdır.**

Bildirilen bu bir defalık dozlar günde 4 kereye kadar tekrarlanabilir.

**Kullanım ekline ili kin uyarılar:**

ok tedavisi için gerekli önlemler alınmalı, enjeksiyon solüsyonu vücut ısısına getirildikten sonra uygulanmalıdır.

iddetli kan basıncı dü üklü ü ile ok halinin ortaya çıkmasında en sık rastlanan sebep enjeksiyonların hızlı yapılmasıdır. Bu nedenle, ani kan basıncı dü mesine kar ı intravenöz enjeksiyonlar hasta yatar durumdayken kan basıncı, nabız ve solunum kontrol altında tutulmak kaydıyla çok yava , dakikada 1 ml'yi geçmeyecek ekilde yapılmalıdır. Alerjik olmayan kan basıncı dü üklü ü doza ba lı olabilece i için 1 g'ın üzerindeki metamizol dozları ancak kesin bir endikasyon varsa kullanılmalıdır. NOGES C enjeksiyon solüsyonu aynı enjektörde ba ka ilaçlarla kar ı tırlmamalıdır.

**Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:****Böbrek / Karaci er yetmezli i:**

Böbrek ya da karaci er bozuklu u olan hastalarda, metamizolün eliminasyon hızı azaldı ı için yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Ancak, kısa süreli tedavi için dozun azaltılması gerekmez. Böbrek ya da karaci er yetmezli i olan hastalarda uzun dönemli tedavi ile ilgili olarak kazanılmı yeterli deneyim mevcut de ildir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Tıbbi zorunluluk olmadıkça, NOGES C 3 aylıktan küçük veya 5 kg'dan dü ük a ırlıktaki bebeklere uygulanmamalıdır. Bir ya ından küçük çocuklarda NOGES C yalnızca intramusküler yoldan uygulanmalıdır.

Yakla ık 30 kg a ırlı ındaki bir çocukta bir defalık doz 0.4 ila 1 ml'dir.

Vücut a ırlı ı daha dü ük veya daha fazla olanlarda doz uygun ekilde azaltılır veya artırılır. A a ıdaki doz eması yol gösterici olabilir.

Vücut a ırlı ı	i.m.(tek doz)	i.v(tek doz)	Maksimum doz/gün
3-11 aylık (5-8 kg)	0.1-0.2 ml	-	0.4 g
1-3 ya (9-15 kg)	0.2-0.5 ml	0.2-0.5 ml	1.0 g
4-6 ya (16-23 kg)	0.3-0.8 ml	0.3-0.8 ml	1.6 g
7-9 ya (24-30 kg)	0.4-1.0 ml	0.4-1.0 ml	2.0 g
10-12 ya (31-45 kg)	0.5-1.5 ml	0.5-1.5 ml	3.0 g
13-14 ya (46-53 kg)	0.8-1.8 ml	0.8-1.8 ml	3.6 g

**Geriatrik popülasyon:**

Ya lı hastalarda ve genel durumu bozuk hastalarda böbrek ve karaci er fonksiyonlarındaki olası bozulmalar göz önünde bulundurulmalıdır.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

- Metamizol ya da di er pirazolonlara (örn. fenazon, propifenazon) veya pirazolidinlere (örn. fenilbutazon, oksifenbutazon) kar ı alerji, örn. bu maddelerden birine kar ı önceden geli en agranülositoz
- Bozulmu kemik ili i fonksiyonu (örn. sitostatik tedavi sonucu olu an) ya da hematopoietik sistem hastalıkları
- Salisilatlar, parasetamol, diklofenak, ibuprofen, indometazin, naproksen gibi analjeziklere kar ı bronkospazm ya da di er anafilaktoid reaksiyonlar (örn. ürtiker, rinit, anjiyoödem) geli en hastalar
- NOGES C'in yardımcı maddelerinden birine kar ı alerji
- Akut intermitan hepatik porfiriya (porfiriya ataklarının indüksiyon riski)
- Konjenital glukoz -6- fosfat dehidrogenaz eksikli i (hemoliz riski)
- 3 aylıktan küçük veya 5 kg'dan dü ük a ırlıktaki bebekler

3 ila 11 ay arasındaki bebeklerde NOGES C intravenöz yolla uygulanmamalıdır.

Hemodinami i stabil olmayan ve/veya hipotansiyonu olan hastalarda NOGES C parenteral yolla uygulanmamalıdır.

Gebelik ve emzirme (Bkz. bölüm 4.6).

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metamizol kaynaklı agranülositoz, en az bir hafta süren immüno-alerjik kökenli bir olaydır. Bu reaksiyonlar çok nadirdir, ancak iddetli ve ya amı tehdit edici olabilir ve ölümlerle sonuçlanabilir. Bunlar doza ba lı de ildir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilirler.

Tüm hastalar, muhtemelen nötropeniyle ili kili olan a a ıdaki belirti veya semptomların herhangi birinin görülmesi halinde derhal ilacı bırakmaları ve doktorlarına danı maları gerekti i konusunda uyarılmalıdır: ate , titremeler, bo az a rısı, oral kavitede ülserasyon. Nötropeni ( $< 1,500$  nötrofil/mm<sup>3</sup>) söz konusu oldu unda, tedavi derhal kesilmeli ve tam kan sayımı acil olarak kontrol edilmeli ve normal de erlere dönünceye de in izlenmelidir.

Pansitopeni: Pansitopeni ortaya çıkması halinde tedavi hemen kesilmeli ve kan de erleri normale dönene kadar tam kan sayımı ile takip yapılmalıdır.

Bütün hastalar, metamizol kullanımı sırasında kan diskrazisinin göstergesi olabilecek belirti ve semptomların (örn. genel kırıklık, enfeksiyon, dü meyen ate , çürükler, kanama, solukluk) görülmesi halinde hemen doktora ba vurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Anafilaktik ok: Bu tip reaksiyonlar esas olarak duyarlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, astımlı ya da atopik hastalarda metamizol ihtiyatla yazılmalıdır (Bkz. bölüm 4.3 “

“Kontrendikasyonlar”).

A ır deri reaksiyonları: Metamizol kullanımı sırasında Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi ya amı tehdit eden deri reaksiyonları bildirilmi tir. SJS veya TEN belirti veya semptomlarının (genellikle içi sıvı dolu kabarcıklar veya mukoza lezyonlarının e lik etti i, giderek iddetlenen deri döküntüleri) geli mesi halinde metamizol tedavisi hemen kesilmeli ve bir daha hiçbir zaman yeniden uygulanmamalıdır. Hastalar belirti ve bulgular konusunda bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin ilk haftalarında deri reaksiyonları yönünden sıkı takibe alınmalıdır.

Anafilaktik/Anafilaktoid reaksiyonlar

Uygulama yolu seçilirken parenteral uygulamanın anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar açısından daha yüksek bir risk ta ıdı ı göz önüne alınmalıdır.

Özellikle a a ıdaki hastalar metamizole kar ı olası iddetli anafilaktoid reaksiyonlar açısından özel bir risk altındadırlar (Bkz. bölüm 4.3 “Kontrendikasyonlar”):

- Bron iyal astımı olan hastalar; özellikle de aynı anda rinosinusitis polipozisi olanlar
- Kronik ürtikeri olan hastalar
- Alkol intoleransı olan hastalar; yani, belli alkollü içeceklerin az bir miktarına dahi burun akıntısı, lakrimasyon ve belirgin yüz kızarıklı ı gibi semptomlarla reaksiyon veren hastalar. Alkol intoleransı önceden tanı konmamı analjezik astım sendromunun göstergesi olabilir.
- Boyalara (örn. tartrazin) veya koruyucu maddelere (örn. benzoatlar) kar ı intoleransı olan hastalar
- NOGES C uygulanmadan önce hastalar dikkatlice sorgulanmalıdır. Anafilaktoid reaksiyonlar açısından özel risk altında oldu u saptanan hastalarda, NOGES C olası riskler ve beklenen yarar dikkatlice de erlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Bu ko ullar altında NOGES C kullanılacaksa sıkı bir tıbbi gözetim gerekir ve acil tedavi uygulaması için gerekli ko ullar hazır olmalıdır.

**Anafilaktik ok görülürse a a ıdaki önlemler alınmalıdır. Terleme, bulantı, siyanoz gibi ilk belirtiler ortaya çıkt ında enjeksiyona derhal son verilir. Mutad olarak alınan di er önlemlerle birlikte hasta ba ı a a ıya gelecek ekilde yatırılır ve solunum yolu açık tutulur.**

**Derhal uygulanması gereken ilaçlar:**

**i.v. yoldan adrenalin(epinefrin):** Bunun için piyasada mevcut 1/1000’lik bir epinefrin çözeltisinin 1 ml’si 10 ml’ye seyreltilir ve bunun 1 ml’si (0.1 mg epinefrin) nabız ve kan basıncı kontrol edilerek yava bir ekilde enjekte edilir (kalp ritm bozukluklarına dikkat!). Gerekirse epinefrin enjeksiyonları tekrarlanabilir.

**Daha sonra i.v. yoldan glukokortikoidler, örne in 250-1000 mg metilprednizolon uygulanır. Bu dozlar normal a ırlıktaki bir eri kin için önerilen dozlardır. Çocuklarda vücut a ırl ı ile ba lantılı doz azaltılması yapılmalıdır. Gerekirse bu dozlar tekrarlanabilir.**

**Bunu takiben plazma ekspander Human Albumin, tam elektrolit çözeltisi gibi solüsyonlarla i.v. yoldan volüm substitüsyonu yapılır.**

## **Diğer tedavi yöntemleri: Suni solunum, oksijen inhalasyonu ve antihistaminikler.**

izole hipotansif reaksiyonlar

Metamizol uygulaması izole hipotansif reaksiyonlara neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar muhtemelen doza bağımlıdır ve daha çok parenteral uygulamadan sonra ortaya çıkma eğilimindedir. Aşağıda belirtilen durumlarda da bu tür şiddetli hipotansif reaksiyonları önlemek amacıyla dikkat edilmesi gerekenler:

- intravenöz enjeksiyon yavaş uygulanmalıdır.
- Önceden mevcut hipotansiyon ile birlikte bozulmuş hemodinami olan; volüm kaybı ve dehidratasyonu olan hastalarla, dolaşımın stabil olmadığı ya da başlangıç halinde dolaşım yetmezliği olan hastalarda ve
- Yüksek ateşi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Bu tür hastalarda metamizol endikasyonu özel bir hassasiyetle belirlenmelidir; eğer bu koşullar altında NOGES C uygulanacaksa, sıkı bir medikal gözetim gerekir. Hipotansif reaksiyon riskini azaltmak için koruyucu önlemler (hemodinamiğin stabilizasyonu) gerekli olabilir. Hipotansiyonu olan ya da dolaşımı stabil olmayan hastalar için "Kontrendikasyonlar" bölümüne bakınız.

Metamizol, şiddetli koroner kalp hastalığı ya da beyni besleyen kan damarları stenozları olan hastalar gibi, kan basıncının düşürülmesinden kaçınılması gereken hastalarda yalnızca yakından hemodinamik izleme altında kullanılmalıdır.

Böbrek ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda, yüksek metamizol dozlarından kaçınılması önerilmektedir, zira bu hastalarda metamizol eliminasyon hızı azalmaktadır.

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonun ilk belirtisi görüldüğünde enjeksiyonun durdurulabilmesini garanti etmek (bkz. bölüm 4.8) ve izole hipotansif reaksiyonlar riskini minimum düzeye indirmek için, intravenöz enjeksiyon çok yavaş uygulanmalıdır (dakikada 1 ml'yi aşmamalıdır).

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri**

Siklosporin ile birlikte kullanıldığında siklosporin seviyelerini düşürebilir. Bu nedenle düzenli olarak kontrol yapılması gereklidir.

NOGES C klorpromazinle birlikte kullanıldığında ağız hipotermi oluşabilir.

Pirazolonlar ile oral antikoagülanlar, kaptopril, lityum, metotreksat ve triamteren arasında etkileşimler olabilir ve kombine kullanımda antihipertansiflerin ve diüretiklerin etkinliğinin de düşüldüğü bilinmektedir. Metamizolün bu etkileşimlere ne düzeyde neden olduğu bilinmemektedir.

Metotreksata metamizol eklenmesi, özellikle ya lı hastalarda metotreksatın hematotoksitesini artırabilir. Bu nedenle bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

NOGES C % 5 glukoz, % 0.9 NaCl ya da ringer laktat solüsyonunda çözünebilir. Ancak stabilite sınırlı oldu u için bu solüsyonlar hemen uygulanmalıdır.

Geçimsizlik olasılı ı nedeniyle metamizol sodyum ba ka enjektabl ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır.

Metamizol e zamanlı alındı nda asetilsalisilik asidin (aspirin) trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltabilir. Bu nedenle bu kombinasyon kardiyoproteksiyon amacıyla dü ük doz aspirin kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Metamizol bupropion konsantrasyonlarının dü mesine yol açabilir. Bu nedenle metamizol ve bupropionun e zamanlı kullanımında dikkatli olunması önerilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi : C

##### **Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk do urma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili do um kontrolü uygulamak zorundadırlar.

##### **Gebelik dönemi**

Metamizol plasentayı geçer. lacın fetusa zararlı oldu una dair bir bulgu mevcut de ildir: Metamizol sıçanlarda ve tav anlarda teratojenik etki göstermemi tir ve yalnızca maternal olarak da toksik olan yüksek dozlarda fetotoksitate gözlenmi tir. Ancak yine de NOGES C'in hamilelikte kullanımı ile ilgili klinik veriler yetersizdir.

Bu yüzden, hamileli in ilk üç ayında NOGES C 'in kullanılmaması önerilir. Bunu takip eden üç ayda da, sadece potansiyel yarar ve risk bir doktor tarafından dikkatlice tartıldıktan sonra kullanılır.

Ancak, NOGES C gebeli in son üç ayında kullanılmamalıdır. Çünkü metamizol'ün sadece zayıf bir prostaglandin sentez inhibitörü olmasına ra men, duktus arteriozusun erken kapanması ve hem maternal hem de neonatal trombosit agregabilitesindeki bozulmaya ba lı olarak perinatal komplikasyonların ortaya çıkma olasılı ı göz ardı edilemez.

##### **Laktasyon dönemi**

Metamizol metabolitleri anne sütüne geçer. NOGES C uygulanması sırasında ve sonraki 48 saat boyunca emzirmekten kaçınılmalıdır.

## **Üreme yetene i / Fertilite**

Sıçan ve tav anlardaki çalı malar teratojenik potansiyel göstermemi tir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Önerilen dozaj sınırları içinde konsantrasyon ve reaksiyon yetene i üzerinde bilinen herhangi bir istenmeyen etki yoktur. Ancak yine de, en azından yüksek dozlarda, konsantrasyon ve reaksiyon yetene inin bozulabilece i ve bu yetene in özel önem ta ıdı ı durumlarda (örne in araç ya da makine kullanma) bir risk olu abilece i göz önüne alınmalıdır (özellikle de alkol kullanımı söz konusu ise).

### **4.8. stenmeyen etkiler**

Advers ilaç reaksiyonları a a ıdaki sıklık derecesine göre belirtilmi tir:

Çok yaygın( 1/10); yaygın ( 1/100 ila 1/10); yaygın olmayan ( 1/1000 ila 1/100); seyrek ( 1/10000 ila 1/1000); çok seyrek ( 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Ölümle sonuçlanabilen pansitopeni, aplastik anemi, agranülositoz ve lökopeni

Çok seyrek: Trombositopeni

Bu reaksiyonların immünolojik kaynaklı oldu u kabul edilir. Bunlar, daha önce hiçbir komplikasyon olmaksızın birçok kez NOGES C kullanımı olmasına ra men yine de olu abilir.

Agranülositozun tipik belirtileri enflamatuar mukozal lezyonlar (örn. orofarengeal, anorektal, genital), bo az a rısı, ate tir (hatta bazen beklenmedik ekilde persistan ya da rekürren ate ). Ancak, antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda agranülositozun tipik belirtileri minimal düzeyde olabilir.

Eritrosit sedimentasyon hızı çok artmı tir ve lenf nodları tipik olarak hafif bir ekilde büyümü tür ya da büyüme söz konusu de ildir.

Trombositopeninin tipik belirtileri artan kanama e ilimi ile deride ve muköz membranlarda pete ilerdir.

### **Ba ı ıklık sistemi hastalıkları**

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar

Seyrek: Metamizol, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

Çok seyrek: Bu reaksiyonlar iddetli ve ya amı tehdit eder bir hal alabilir ve bazen ölümle sonuçlanabilir. Bu reaksiyonlar NOGES C daha önce defalarca hiçbir ikayete yol açmadan

kullanımı olsa bile ortaya çıkabilir.

Bu tür reaksiyonlar; metamizol uygulamasından hemen sonrasında ya da saatler sonra ortaya çıkabilir. Ancak buradaki ola an durum; uygulamadan sonraki ilk bir saat içinde reaksiyonun olmasıdır.

Orta derecedeki anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar tipik olarak kutanöz ve mukozal semptomlar (ka ınma, yanma, kızarma, ürtiker, kabartılar gibi), dispne ve daha az sıklıkla gastrointestinal şikayetler halinde ortaya çıkar.

Hafif reaksiyonlar zamanla jeneralize ürtiker, iddetli anjiyoödem (hatta larinksi de kapsayacak ekilde), iddetli bronkospazm, kardiyak aritmiler, kan basıncında dü ü (bazen öncesinde kan basıncı artışıyla) ve dola ım oku ile iddetli formlara ilerleyebilir.

Analjezik astım sendromu olan hastalarda, bu intolerans reaksiyonları tipik olarak astım atakları ekinde görülür.

### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Kounis sendromu

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: zole hipotansif reaksiyonlar

Zaman zaman, uygulama esansında ya da uygulama sonrası geçici izole hipotansif reaksiyonları ortaya çıkabilir (muhtemelen farmakolojik kaynaklı olan ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonun diğer belirtilerini içermeyen) ve nadir olgularda bu reaksiyon kan basıncında kritik dü ü formunu alabilir. Hızlı enjeksiyon bu gibi hipotansif reaksiyon olu ma riskini artırabilir.

### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Seyrek: Makülopapülöz döküntü.

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu ya da Lyell sendromu, dola ım oku.

Sıklıkla bilinmiyor: Yukarıda bahsedilen kutanöz ve mukozal anafilaktik/anafilaktoid manifestasyonların yanı sıra, zaman zaman sabit ilaç erüpsiyonları (Bkz. bölüm 4.4).

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok seyrek: Özellikle böbrek hastalığı öyküsü olan hastalarda, böbrek fonksiyonu akut olarak kötüleşebilir (akut böbrek yetmezliği), akut interstisyel nefrit ve bazı olgularda oligüri, anüri veya proteinüri ortaya çıkabilir.

Bazen idrarda kırmızı renklenme gözlenmiştir; bu, düşük konsantrasyonda bulunan bir metabolite (rubazonik asit) bağlı olabilir.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar**

Enjeksiyon bölgesinde a rı ve lokal reaksiyonlar meydana gelebilir. Tabloya bazen flebit de eklenebilir.

#### üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık meslek mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Belirtiler:

Akut doz aşımı sonrası bulantı, kusma, abdominal ağrı, böbrek fonksiyon bozukluğu/akut böbrek yetmezliği (örn. interstisyel nefrite bağlı olarak) ve daha nadir olarak merkezi sinir sistemi semptomları (baş dönmesi, somnolans, koma, konvülsiyonlar), kan basıncında düşüş (bazen öksüz dönen) ve kardiyak aritmiler (taşikardi) bildirilmiştir. Çok yüksek dozlardan sonra, zararsız bir metabolitin (rubazonik asit) atılımı sonucu idrar rengi kırmızıya dönebilir.

Tedavi:

Metamizolün bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Eğer ilaç yeni alınmışsa, etkin maddelerin daha fazla sistemik emilimini sınırlamak amacıyla primer detoksifikasyona yönelik (örn. gastrik lavaj) ya da emilimi azaltıcı (örn. aktif kömür) önlemler alınabilir. İlacın ana metaboliti (4-N-metilaminoantipirin) hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemoperfüzyon ya da plazma filtrasyonu yoluyla elimine edilebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Pirazolonlar

ATC kodu: N02BB02

Metamizol'ün analjezik, antipiretik ve antispazmodik etkileri vardır. Metamizol büyük olasılıkla kombine bir santral ve periferik etkilere sahiptir. Afferent lifler, omurilik ve periakvaduktal gri madde düzeyindeki santral etki mekanizmaları metamizolün analjezik etkisine katkıda bulunabilir.

Etki mekanizması tam olarak açık değildir. Bazı veriler metamizol ve ana metabolitin (4-N-metilaminoantipirin) kombine bir santral ve periferik etki modeline sahip olabileceğini göstermektedir.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Metamizol ve metabolitlerinin farmakokinetiği tam olarak açık değildir. Fakat aşağıdaki

bilgiler verilebilir:

#### Emilim:

Oral uygulamadan sonra metamizol tamamen aktif metaboliti olan 4-N-metilaminoantipirine (MAA) hidrolize olur. MAA'nın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık olarak %90'dır ve oral uygulama sonrası intravenöz uygulamaya oranla biraz daha yüksektir. Metamizol besinlerle birlikte alındığında MAA'nın farmakokinetiği farklılık gösterir.

#### Biyotransformasyon:

Klinik etkiyi temel olarak MAA ve bir dereceye kadar da 4-aminoantipirin (AA) sağlar. AA'nın AUC değerleri MAA'nın AUC değerinin yaklaşık %25'ini oluşturur. 4-N-asetilaminoantipirin (AAA) ve 4-N-formilaminoantipirin (FAA) gibi metabolitlerin klinik etkileri yok gibi görünmektedir. Tüm metabolitler için lineer olmayan bir farmakokinetik gözlenir. Bu bulgunun klinik önemi hakkında bir yargıya varılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kısa dönemli tedavide metabolitlerin birikiminin fazla bir klinik anlamı yoktur.

#### Dağılım:

Proteine bağlanma düzeyleri MAA için %58, AA için %48, FAA için %18 ve AAA için %14'dür. Bir intravenöz doz sonrası metamizolün plazma yarılanma ömrü yaklaşık 14 dakikadır.

#### Eliminasyon:

Radyoaktif izotoplu intravenöz dozun yaklaşık %96'sı idrar, yaklaşık %6'sı ise feçes yoluyla atılır. Tek bir oral dozdan sonra metabolitlerin %85'i idrarla atılmış ve bunun %3±%1'i MAA, %6±%3'ü AA, %26±%8'i AAA ve %23±%4'ü FAA'dan oluşmuştur. 1 g'lık tek bir oral metamizol dozundan sonra renal klirens MAA için 5 ml±2 ml/dk., AA için 38 ml±13 ml/dk., AAA için 61 ml±8ml/dk., ve FAA için 49 ml±5 ml/dk olmuştur. Aynı dozdan sonraki plazma yarılanma ömürleri de MAA için 2.7±0.5 saat, AA için 3.7 ±1.3 saat, AAA için 9.5±1.5 saat ve FAA için 11.2±1.5 saat olmuştur.

#### Doz aralığı/doz aralığı olmayan durum:

Tüm metabolitler için lineer olmayan bir farmakokinetik gözlenir. Bu bulgunun klinik önemi hakkında bir yargıya varılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda ilaca maruz kalma (AUC) 2-3 kat artar.

#### Karaci yetmezliği:

Karaci yetmezliği olan hastalarda, tek dozluk oral uygulama sonrasında, MAA ve FAA'nın yarılanma ömrü 3 kat artmıştır (10 saat), ancak AA ve AAA'daki artış bu kadar belirgin olmamıştır.

### Böbrek yetmezli i:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalar üzerinde yeterli yoğunlukta çalıştırılmamıştır. Mevcut veriler ise bazı metabolitler için (AAA ve FAA) eliminasyonun azaldığını göstermektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Akut toksisite:

Metamizolün fare ve sıçanlardaki en düşük letal dozları: oral yolla yaklaşık 4000 mg/kg vücut ağırlığı; intravenöz olarak yaklaşık 2300 mg metamizol/kg vücut ağırlığı veya 400 mg MAA/kg vücut ağırlığıdır.

ntoksikasyon belirtileri ise taşipne, sedasyon ve premortal konvülsiyonlar olmuştur.

#### Kronik toksisite:

Metamizolün, sıçanlarda günlük 150 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında, köpeklerde ise günlük 50 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında 4 hafta boyunca uygulanması tolere edilmiştir.

Farklı hayvan türlerinde subkronik ve kronik toksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda 6 ay süreyle günlük 100-900 mg/kg vücut ağırlığı dozunda metamizol uygulanmıştır. En yüksek dozda (900 mg/kg), 13. haftadan sonra retikülositlerde ve Heinz cisimciklerinde artış saptanmıştır.

Köpeklerde 6 ay süreyle günlük 30-600 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında metamizol uygulanmıştır. Günde 300 mg/kg dozlarından itibaren, doza bağlı hemolitik anemi ve böbrek ve karaciğer levlerinde bozulma gözlenmiştir.

Daha yüksek dozlar her iki cinstede serum kimyasında dehidriyasyon ve karaciğer ve dalakta hemosiderozise sebep olmuştur; ayrıca kemik iliği toksisitesi ve anemi belirtileri saptanmıştır.

*In vitro* ve *in vivo* deneyler, aynı test sistemlerinde metamizol için çelişkili sonuçlar vermiştir.

#### Karsinojenite

Sıçanlarda yapılan uzun süreli çalışmalarda karsinojenik potansiyeli gösteren bir bulguya rastlanmamıştır. Uzun süreli üç çalışmada ikisinde, yüksek dozlarda karaciğer hücreli adenomlarda artış bildirilmiştir.

#### Mutajenite

Literatürde hem pozitif hem de negatif sonuçlar tanımlanmıştır. Ancak belirtilen Hoechst dereceli materyal ile yapılan *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmaları mutajenik potansiyele ilişkili bir bulgu göstermemiştir.

#### Üreme Toksisitesi

Sıçan ve tav anlarda yapılan embriyotoksisite çalı malarında teratojenik potansiyel gösterilmemi tir.

Tav anlarda, maternal toksisite göstermeyen 100 mg/kg/gün dozunda letal etkiler bildirilmi tir. Sıçanlarda fatal embriyotoksik etkiler, maternal toksisite gözlenen doz aralı nda ortaya çı kmı tir. Sıçanlarda 100 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar, gestasyon süresinde uzama ve do um sürecinde bozulmayla beraber, yavrularda mortalite artı na neden olmu tur.

Fertilite testlerinde, 250 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlarda döl veren jenerasyonun gebelik oranında hafif bir azalma gösterilmi tir. F1 jenerasyonun fertilitesi etkilenmemi tir.

## **6. FARMASÖT K ÖZELL KLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli de ildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklı nda saklanır.

### **6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i**

NOGES C ampul, 2 ml x 5 ampul içeren blister ambalajlarda piyasaya sunulmu tur.

### **6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler**

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAH B**

KOÇAK FARMA LAÇ VE K MYA SANAY A. .

Ba larba 1, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / stanbul

Telefon : 0216 492 57 08

Faks : 0216 334 78 88

## **8. RUHSAT NUMARASI**

201/17

**9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**