

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOVALGİN 500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metamizol sodyum	500 mg
Sodyum bikarbonat	5,00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (sığır sütü kaynaklı) 43 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Yuvarlak, hemen hemen beyaz, bir yüzü Novalgin baskılı, her iki yüzü kırma çentikli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Yaralanma veya cerrahi sonrası akut şiddetli ağrı
- Kolik
- Tümör ağrısı
- Başka terapötik önlemlerin endike olmadığı diğer akut veya kronik şiddetli ağrı
- Diğer önlemlere yanıt vermeyen yüksek ateş

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doz ağrının veya ateşin şiddetine ve hastanın NOVALGİN'e reaksiyon hassasiyetine bağlıdır.

Öncelikli olarak ağrıyı ve ateşi kontrol edebilecek en düşük etkili doz tercih edilmelidir.

Oral kullanımı takiben 30 ila 60 dakikada ve parenteral uygulamayı takiben yaklaşık 30 dakikada belirgin bir etki beklenebilir.

Tek doz ve günlük maksimum doz önerileri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

Yaş (vücut ağırlığı)	Tek doz	Maksimum günlük doz
Yetişkinler ve 15 yaş ve üzerindeki gençler (> 53kg)	1-2 NOVALGİN tablet (500-1000 mg metamizol sodyuma eşdeğer)	8 NOVALGİN tablet (4000 mg metamizol sodyuma eşdeğer)
10-14 yaş (32- 53 kg)	1 NOVALGİN tablet (500 mg metamizol sodyuma eşdeğer)	4 NOVALGİN tablet (2000 mg metamizol sodyuma eşdeğer)

Etkililiğın yetersiz olduğu durumlarda, maksimum günlük doza bağlı olarak tek doz, günde 4 defaya kadar uygulanabilir.

Uygulamanın süresi rahatsızlığın yapısına ve şiddetine bağlıdır. NOVALGİN ile uzun süreli tedavi sırasında, diferansiyel kan sayımı da dahil olmak üzere düzenli kan sayımları gerçekleştirilmelidir.

Hızlı analjezik etki gerektiğinde ya da oral veya rektal uygulamanın endike olmadığı durumlarda intravenöz veya intramüsküler uygulama tavsiye edilir. Uygulama yolu tercih edilirken, ilacın parenteral uygulamasının anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlarda risk artışı ile ilişkili olduğu dikkate alınmalıdır.

Uygulama şekli

Ağızdan alınır.

Tabletler bol sıvıyla (örn. bir bardak su) çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda, metamizolün eliminasyon hızı azaldığı için tekrarlanan yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Yalnızca, kısa süreli tedavi için doz azaltılması gerekmez. Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzun dönemli tedavi ile ilgili olarak kazanılmış yeterli deneyim mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

NOVALGİN tablet 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Ateş durumunda, çocuklarda genellikle kg vücut ağırlığı başına 10 mg metamizol uygundur.

Çocuklarda ve 14 yaşa kadar adolesanlarda tek doz, kg vücut ağırlığı başına 8 ila 16 mg metamizol sodyumdur. Önerilen tekli dozlar ve maksimum günlük doz miktarı yukarıdaki tabloda verilmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda NOVALGİN metabolizması ürünlerinin eliminasyonunda gecikme olabileceğinden, doz azaltılmalıdır.

Genel sađlık durumu bozuk olan ve kreatinin klirensi dűşűk olan hastalar:

Genel sađlık durumu bozuk olan ve kreatinin klirensi dűşűk olan hastalarda, NOVALGİN metabolizması őrűnlerinin eliminasyonunda gecikme olabileceđinden, doz azaltılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Metamizol ya da diđer pirazolonlara (örn. fenazon, propifenazon) veya pirazolidinlere (örn. fenilbutazon, oksifenbutazon) karřı alerji, őrűn. bu maddelerden birine karřı őrűnceden geliřen agranűlositoz
- NOVALGİN'in bűlűm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karřı alerji
- Bozulmuş kemik iliği fonksiyonu (örn. sitostatik tedavi sonucu oluşan) ya da hematopoietik sistem hastalıkları
- Bilinen analjezik astım sendromu olan veya bilinen őrűrtiker-anjiyoűdem analjezik intoleransı olan hastalar (salisilatlar, parasetamol veya diklofenak, ibuprofen, indometazin, naproksen gibi diđer narkotik olmayan analjeziklere karřı bronkospazm ya da diđer anafilaktoid reaksiyonlar (örn. őrűrtiker, rinit, anjiyoűdem) geliřen hastalar
- Akut intermitan hepatik porfiria (porfiria ataklarının indűksiyon riski)
- Konjenital glukoz -6- fosfat dehidrogenaz eksikliđi (hemoliz riski)
- 10 yaş altındaki ocuklar
- Hamileliđin son trimesteri (Bkz. Bűlűm 4.6)
- Laktasyon (Bkz. Bűlűm 4.6)

4.4 Ȗzel kullanım uyarıları ve őrűnlemleri

NOVALGİN pirazolon tűrevi olan metamizol içerir ve nadir ancak yařamı tehdit edici olabilen řok ve agranűlositoz riski tařır (Bkz. Bűlűm 4.8).

NOVALGİN'e karřı anafilaktoid reaksiyon gűsteren hastalar, diđer narkotik olmayan analjeziklere karřı da aynı reaksiyonu gűsterecek řekilde őrűzellikle risk altındadırlar.

NOVALGİN'e karřı anafilaktik veya imműnolojik kaynaklı reaksiyon gűsteren hastalar (őrűrneđin agranűlositoz), diđer pirazolonlar ve pirazolidinlere karřı da aynı reaksiyonu gűsterecek řekilde őrűzellikle risk altındadırlar.

Agranűlositoz:

Agranűlositoz veya trombositopeni belirtilerinin (Bkz. Bűlűm 4.8) gűrűlmesi halinde NOVALGİN kullanımı derhal durdurulmalı ve kan sayımı izlemi yapılmalıdır (diferansiyel kan sayımı dahil). Tedavi laboratuvar testlerinin sonuçlarını beklemeksizin durdurulmalıdır.

Metamizol kaynaklı agranűlositoz, en az bir hafta sűren imműno-alerjik kűkenli bir olaydır. Bu reaksiyonlar çok nadirdir, ancak řiddetli ve yařamı tehdit edici olabilir ve őrűlűmlerle sonuçlanabilir. Bunlar doza bađlı deđildir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilirler.

Tüm hastalar, muhtemelen nötropeniyle ilişkili olan aşağıdaki belirti veya semptomların herhangi birinin görülmesi halinde derhal ilacı bırakmaları ve doktorlarına danışmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır: ateş, titremeler, boğaz ağrısı, oral kavitede ülserasyon. Nötropeni ($< 1,500$ nötrofil/mm³) söz konusu olduğunda, tedavi derhal kesilmeli ve tam kan sayımı acil olarak kontrol edilmeli ve normal değerlere dönüncüye değin izlenmelidir.

Pansitopeni:

Pansitopeni ortaya çıkması halinde tedavi hemen kesilmeli ve kan değerleri 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, düşmeyen ateş, çürükler, kanama, solukluk) görülmesi halinde hemen doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Ağır deri reaksiyonları:

Metamizol kullanımı sırasında Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi yaşamı tehdit eden deri reaksiyonları bildirilmiştir. SJS veya TEN belirti veya semptomlarının (genellikle içi sıvı dolu kabarcıklar veya mukoza lezyonlarının eşlik ettiği, giderek şiddetlenen deri döküntüleri) gelişmesi 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 taşıdığı göz önüne alınmalıdır.

Özellikle aşağıdaki hastalar metamizole karşı olası şiddetli anafilaktoid reaksiyonlar açısından özel bir risk altındadırlar (bkz. bölüm 4.3 “Kontrendikasyonlar”) :

- Analjezik astım sendromu veya ürtiker-anjiyoödem tipte analjezik intoleransı olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.3)
- Astımı olan hastalar; özellikle de aynı anda rinosinüzitis ve nazal polipleri olanlar
- Kronik ürtikeri olan hastalar
- Alkol intoleransı olan hastalar; yani, belli alkollü içeceklerin az bir miktarına dahi burun akıntısı, lakrimasyon ve belirgin yüz kızarıklığı gibi semptomlarla reaksiyon veren hastalar. Alkol intoleransı önceden tanı konmamış analjezik astım sendromunun göstergesi olabilir (Bkz. Bölüm 4.3).
- Boyalara (örn. tartrazin) veya koruyucu maddelere (örn. benzoatlar) karşı intoleransı olan hastalar
- NOVALGİN uygulanmadan önce hastalar dikkatlice sorgulanmalıdır. Anafilaktoid reaksiyonlar açısından özel risk altında olduğu saptanan hastalarda, NOVALGİN olası riskler ve beklenen yarar dikkatlice değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Bu koşullar altında NOVALGİN kullanılacaksa sıkı bir tıbbi gözetim gerekir ve acil tedavi uygulaması için gerekli koşullar hazır olmalıdır.

Anafilaktik şok esas olarak duyarlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, astımlı ya da atopik hastalarda metamizol kullanımını özel dikkat altında uygulanmalıdır.

İzole hipotansif reaksiyonlar

Metamizol uygulaması izole hipotansif reaksiyonlara neden olabilir (bkz. bölüm 4.2). Bu reaksiyonlar muhtemelen doza bağımlıdır ve daha çok parenteral uygulamadan sonra ortaya çıkma eğilimindedir. Aşağıda belirtilen durumlarda da bu tür şiddetli hipotansif reaksiyonların görülme riski artmaktadır:

- İntravenöz enjeksiyonun çok hızlı uygulanması (Bkz. Bölüm 4.2).
- Önceden mevcut hipotansiyonu olan; volüm kaybı ve dehidratasyonu olan hastalarla, dolaşım stabil olmadığı ya da başlangıç halinde dolaşım yetmezliği olan hastalar (örn. miyokard enfarktüsü veya çoklu yaralanması olan hastalar)
- Yüksek ateşi olan hastalar

Bu tür hastalarda metamizol endikasyonu özel bir hassasiyetle belirlenmelidir; eğer bu koşullar altında NOVALGİN uygulanacaksa, sıkı bir medikal gözetim gerekir. Hipotansif reaksiyon riskini azaltmak için koruyucu önlemler (örn. hemodinamiğin stabilizasyonu) gerekli olabilir.

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

NOVALGİN böbrek ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda, yalnızca ciddi bir fayda-risk analizi yapıldıktan sonra ve gerekli önleyici tedbirler alınarak kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün 1 tablet içerisinde 1,42 mmol (32,7 mg) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Metamizol serum siklosporin seviyelerini düşürebilir. Bu nedenle NOVALGİN ile eş zamanlı kullanıldığında bu değerler takip edilmelidir.

NOVALGİN klorpromazinle birlikte kullanıldığında ağır hipotermi oluşabilir.

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

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

Metamizol eş zamanlı alındığında asetilsalisilik asidin (aspirin) trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltabilir, Bu nedenle bu kombinasyon kardiyoproteksiyon amacıyla düşük doz aspirin kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Metamizol bupropion kan konsantrasyonlarının düşmesine yol açabilir. Bu nedenle metamizol ve bupropionun eş zamanlı kullanımında dikkatli olunması önerilir.

Laboratuvar testleriyle etkileşim

Metamizol kullanan hastalarda, Trinder/Trinder-benzeri reaksiyonların kullanıldığı laboratuvar testleri (örneğin kreatinin, trigliseritler, HDL kolesterol ve ürik asit serum seviyelerini ölçmek için yapılan testler) ile etkileşim bildirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

NOVALGİN'in hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Metamizol plasentayı geçer. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda metamizol teratojenik etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara ilişkin yeterli bilgi mevcut olmadığından, NOVALGİN hamileliğin ilk trimesterinde kullanılmamalı ve ikinci trimesterde yalnızca yarar-risk oranının mutlak bir medikal analizi sonrasında kullanılmalıdır.

Ancak, NOVALGİN gebeliğin son üç ayında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Çünkü, metamizolün sadece zayıf bir prostaglandin sentez inhibitörü olmasına rağmen, duktus arteriozusun (Botallo kanalı) erken kapanması ve hem maternal hem de neonatal trombosit agregabilitesindeki bozulmaya bağlı olarak perinatal komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı göz ardı edilemez.

Laktasyon dönemi

Metamizol metabolitleri anne sütüne geçer. NOVALGİN uygulanması sırasında ve son doz alındıktan sonraki 48 saat boyunca emzirmekten kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçan ve tavşanlardaki çalışmalar teratojenik potansiyel göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Önerilen dozaj sınırları içinde konsantrasyon ve reaksiyon yeteneği üzerinde bilinen herhangi bir istenmeyen etki yoktur. Ancak yine de, tedbir amaçlı olarak en azından yüksek dozlarda, konsantrasyon ve reaksiyon yeteneğinin bozulabileceği göz önünde bulundurulmalı ve araç ya

da makine kullanımından ve diğer riskli aktivitelerden kaçınılmalıdır (özellikle de alkol kullanımı söz konusu ise).

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni

Çok seyrek: Ölümle sonuçlanabilen agranülositoz, trombositopeni

Bilinmiyor: Aplastik anemi, ölümle sonuçlanabilen pansitopeni

Bu reaksiyonların immünolojik kaynaklı olduğu kabul edilir. Bunlar, daha önce hiçbir komplikasyon olmaksızın birçok kez NOVALGİN kullanılmış olmasına rağmen yine de oluşabilir.

Bunlar nadir endikasyonlardır ve NOVALGİN bir haftadan daha uzun süre kullanıldığında agranülositoz riski artabilir.

Bu reaksiyon doza bağlı değildir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda oluşabilir. Agranülositozun tipik belirtileri yüksek ateş, titreme, boğaz ağrısı, yutkunma güçlüğü ve ağız, burun, boğaz ve genital veya anal bölgede inflamasyondur. Ancak, antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda agranülositozun tipik belirtileri minimal düzeyde olabilir. Lenf nodlarında veya dalakta büyüme düşüktür ya da büyüme söz konusu değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı çok artmıştır, granülositler belirgin derecede azalmış ya da tümüyle yok olmuştur. Her zaman olmamakla beraber genel olarak, hemoglobün, kırmızı hücreler ve trombosit değerleri normaldir (Bkz. Bölüm 4.4).

Dolayısıyla hastanın genel durumu beklenmedik biçimde kötüleşir, ateşi düşmez ya da yeniden yükselirse veya özellikle ağız, burun ve boğazda olmak üzere mukoz membranlarda ağrılı değişiklikler gözlemlenirse, diagnostik laboratuvar araştırma sonuçlarını beklemeksizin NOVALGİN tedavisinin, derhal kesilmesi kesin bir şekilde önerilmektedir.

Pansitopeni durumunda, tedavi derhal durdurulmalı ve normal değerlere dönünceye kadar tam kan sayımı takibi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar*

Çok seyrek: Analjezik kaynaklı astım sendromu. Analjezik astım sendromu olan hastalarda, bu intolerans reaksiyonları tipik olarak astım atakları şeklinde görülür.

Bilinmiyor: Anafilaktik şok*

*Bu reaksiyonlar özellikle parenteral uygulama sonrasında oluşabilir, şiddetli ve yaşamı tehdit eder bir hal alabilir ve bazen ölümle sonuçlanabilir. Bu reaksiyonlar NOVALGİN daha önce defalarca hiçbir şikayete yol açmadan kullanılmış olsa bile ortaya çıkabilir.

Bu tür ilaç reaksiyonları; metamizol uygulamasından hemen sonrasında ya da saatler sonra ortaya çıkabilir. Ancak buradaki olağan durum; uygulamadan sonraki ilk bir saat içinde reaksiyonun oluşmasıdır.

Daha hafif reaksiyonlar tipik olarak kutanöz ve mukozal semptomlar (kaşınma, yanma, kızarma, ürtiker, kabartılar gibi), dispne ve daha az sıklıkla gastrointestinal şikayetler halinde ortaya çıkar.

Bu hafif reaksiyonlar zamanla jeneralize ürtiker, şiddetli anjiyoödem (hatta larinksisi de kapsayacak şekilde), şiddetli bronkospazm, kardiyak aritmiler, kan basıncında düşüş (bazen öncesinde kan basıncı artışıyla) ve dolaşım şoku ile şiddetli formlara ilerleyebilir. Dolayısıyla eğer cilt reaksiyonları gelişirse, NOVALGİN tedavisi derhal durdurulmalıdır.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Uygulama esnasında ya da uygulamadan sonra hipotansif reaksiyonlar (muhtemelen farmakolojik kaynaklı olan ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonun diğer belirtilerini içermeyen). Bu tipte bir reaksiyon kan basıncında ciddi olabilecek bir düşüşe neden olabilir. Hızlı enjeksiyon bu gibi hipotansif reaksiyon oluşma riskini artırır.

Yüksek ateş durumunda, aşırı duyarlılık reaksiyonunun herhangi bir başka belirtisi olmaksızın, kan basıncında doza bağlı olarak kritik bir düşüş de oluşabilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Gastrointestinal kanama vakaları bildirilmiştir.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Sabit ilaç erüpsiyonları

Seyrek: Döküntü (örn. makülopapülöz döküntü)

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu ya da Toksik Epidermal Nekroliz (tedaviyi durdurunuz, Bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Böbrek fonksiyonunda akut kötüleşme, çok nadir olarak oligüri, anüri veya proteinüri, ve/veya akut böbrek yetmezliği gelişebilir, akut interstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi 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 şoka dönüşebilen) 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) diyaliz, hemofiltrasyon, hemoperfüzyon ya da plazma filtrasyonu yoluyla elimine edilebilir.

Zehirlenme tedavisi ve ciddi komplikasyonların önlenmesi, genel ve spesifik olarak yoğun medikal takip ve tedavi gerektirir.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (şok) oluşması durumunda derhal alınması gereken tedbirler:

İlk belirtiler görüldüğünde (örn. ürtiker ve al basması, huzursuzluk, baş ağrısı, terleme, bulantı gibi kutanöz reaksiyonlar), enjeksiyon durdurulmalıdır. Kanül damarda bırakılır veya damar giriş açılır. Baş ve üst gövdeyi alçaltmak, solunum yolu sağlamak ve oksijen uygulamayı içeren genel acil durum tedbirlerine ilave olarak, sempatomimetikler, volüm değiştirme veya glukokortikoidlerin kullanımı gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Pirazolonlar

ATC Kodu: N02BB02

Metamizol analjezik, antipiretik ve antispazmodik özellikleri olan bir pirazolon türevidir. Metamizol büyük olasılıkla kombine bir santral ve periferik etki şekline sahiptir. Afferent lifler, omur ilik ve periakuaduktal gri madde düzeyindeki santral etki mekanizmaları metamizolün analjezik etkisine katkıda bulunabilir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Metamizol ve metabolitlerinin farmakokinetiği tam olarak araştırılmamıştır. 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 fark edilir bir değişikliğe uğramaz.

Biyotransformasyon: Klinik etkiyi temel olarak MAA ve bir dereceye kadar da 4-aminoantipirin (AA) sağlar. AA'nın EAA değerleri MAA'nın EAA 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 varılablmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kısa dönemli tedavide metabolitlerin birikiminin fazla bir klinik anlamı yoktur.

Metamizol plasenta bariyerini geçer.

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 işaretli 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 klerens 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.

Metamizol metabolitleri anne sütüne geçerler.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: Tüm metabolitler için lineer olmayan bir farmakokinetik gözlenir. Bu bulgunun klinik önemi hakkında bir yargıya varılablmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastaların tedavisinde EAA 2-3 kat artar. Bu hastalarda yüksek dozlardan kaçınılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu 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. Bu hastalarda yüksek dozlardan kaçınılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalara ait mevcut veriler bazı metabolitler için (AAA ve FAA) eliminasyonun azaldığını göstermektedir. Bu hastalarda yüksek dozlardan kaçınılmalıdır.

Biyoyararlanım:

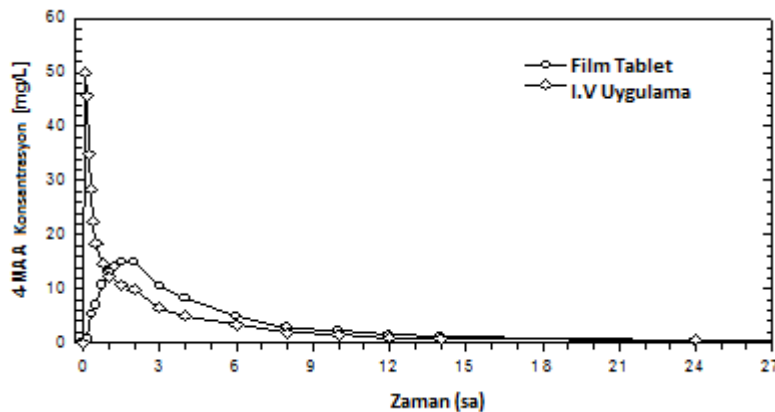
1987'de 12 gönüllü ile gerçekleştirilen, film kaplı tabletlerin referans ürünle (2 dakikalık IV uygulama) karşılaştırıldığı bir biyoyararlanım araştırmasında, 4-MAA için aşağıdaki sonuçlar gösterilmiştir:

	Film kaplı tablet (1 g)	i.v. uygulama (1 g)
Doruk plazma konsantrasyonu (C _{max}) [mg/l]	17.3 ± 7.54	56.5 ± 12.2
Doruk plazma konsantrasyonu süresi (t _{max}) [s]	1.42 ± 0.54	Enjeksiyon sonu
Konsantrasyon-zaman eğri altı alan (EAA) [mg s/l]	80.9 ± 34.1	71.2 ± 13.7

(Değerler ortalama ve standart sapma olarak gösterilmektedir)

Film kaplı tabletin 4-MAA plazma konsantrasyonu için EAA ile ölçülen mutlak biyoyararlanımı %93 olmuştur.

Şekil 3: Konsantrasyon-zaman grafiğinde ortalama plazma eğrilerinin referans ürünle karşılaştırılması



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.

İntoksikasyon belirtileri ise taşipne, sedasyon ve premortal konvülziyonlar 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 dozlarında 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 işlevlerinde bozulma gözlenmiştir.

Daha yüksek dozlar her iki cinsten de serum kimyasında değişikliğe ve karaciğer ve dalakta hemosiderozise sebep olmuş; 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 çalışmadan 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* çalışmalar mutajenik potansiyele ilişkin bir bulgu göstermemiştir.

Üreme toksisitesi:

Sıçan ve tavşanlarda yapılan embriyotoksikite çalışmalarında teratojenik potansiyel gösterilmemiştir.

Tavşanlarda, maternal toksisite göstermeyen 100 mg/kg/gün dozunda letal etkiler bildirilmiştir. Sıçanlarda fatal embriyotoksik etkiler, maternal toksisite gözlenen doz aralığında ortaya çıkmıştır. Sıçanlarda 100 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar, gestasyon süresinde uzama ve doğum sürecinde bozulmayla beraber, yavrularda mortalite artışına neden olmuştur.

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

Metamizol metabolitleri anne sütüne geçmektedir. Emzirenlerdeki etkilerine dair bir bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi :

Mısır nişastası

Talk

Laktoz (sığır sütü kaynaklı)

Sodyum bikarbonat

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 tabletlik PVC/Alu blister ambalajlarda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Opella Healthcare Tüketici Sağlığı A.Ş.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

193 Apt Blok No:193 İç Kapı No:16

Şişli-İstanbul

Tel : (0212) 339 10 00

Faks: (0212) 339 59 80

8. RUHSAT NUMARASI

2021/245

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13/08/2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ