

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOVALGİN® 250 mg/5 mL şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 ml'deki

Metamizol sodyum 50 mg

Yardımcı maddeler: 1 ml'deki

Sukroz 700 mg

Potasyum sorbat 5 mg

Sodyum benzoat 5 mg

Sodyum formaldehit hidrojen sülfid 5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup.

Kırmızı renkli, ahududu kokulu berrak şurup

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.

Çocuklarda ve 14 yaşına kadar adölesanlarda tek doz olarak vücut ağırlığının kg'ı başına 8-16 mg metamizol verilebilir. Ateş durumunda, çocuklar için genelde vücut ağırlığının kg'ı başına 10 mg yeterlidir. Yetişkinler ve 15 yaş ve üzerindeki adölesanlar (> 53kg) tek doz olarak 1.000 mg alabilirler. Maksimum günlük doza bağlı olarak, tek doz günde 4 kez, 6-8 saatlik aralarla alınabilir.

Oral kullanımı takiben 30 ila 60 dakikada belirgin bir etki beklenebilir.

Aşağıdaki tablo ağırlığa veya yaşa bağlı olarak önerilen bir defalık doz ve maksimum günlük dozu göstermektedir:

Vücut ağırlığı		Tek doz		Maksimum günlük doz	
kg	yaş	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 aylık	1-2	50-100	4-8	200-400
9-15	1-3 yaş	2-5	100-250	8-20	400-1.000
16-23	4-6 yaş	3-8	150-400	12-32	600-1.600
24-30	7-9 yaş	4-10	200-500	16-40	800-2.000
31-45	10-12 yaş	5-14	250-700	20-56	1.000-2.800
46-53	13-14 yaş	8-18	400-900	32-72	1.600-3.600
> 53	≥ 15 yaş	10-20	500-1.000	40-80	2.000-4.000

Ateş durumunda, çocuklar için genelde vücut ağırlığının kg'ı başına 10 mg metamizol dozu yeterli olmakla birlikte, alternatif olarak, vücut ağırlığı ve yaşa bağlı olarak aşağıdaki tek dozlar alınabilir.

Vücut ağırlığı		Tek doz	
kg	yaş	ml	mg
5-8	3-11 aylık	1-2	50-100
9-15	1-3 yaş	2-3	100-150
16-23	4-6 yaş	3-5	150-250
24-30	7-9 yaş	5-6	250-300
31-45	10-12 yaş	6-9	300-450

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

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

*Ambalaja ekli olan ölçekli kaşık silme doldurulursa 5 ml şurup (=250 mg metamizol sodyum) alacaktır. Kaşığın 1/4, 1/2, 3/4'lük miktarları kullanılabilir.

NOVALGİN®'in farklı farmasötik formları mevcuttur. Uygulama yolu seçimi, istenilen terapötik etkiye ve hastanın durumuna bağlıdır. Çoğu vakada tatmin edici bir etki elde etmek için oral uygulama yeterlidir. Hızlı analjezik etki gerektiğinde ya da oral veya rektal

uygulamanın endike olmadığı durumlarda intravenöz veya intramüsküler uygulama tavsiye edilir. Oral kullanımı takiben 30 ila 60 dakikada ve parenteral uygulamayı takiben yaklaşık 30 dakikada belirgin bir etki beklenebilir. Uygulama yolu tercih edilirken, ilacın parenteral uygulamasının anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlarda risk artışı ile ilişkili olduğu dikkate alınmalıdır.

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 dozun azaltılması gerekmez. Şiddetli böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzun dönemli tedavi ile ilgili olarak kazanılmış yeterli deneyim mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

NOVALGİN® 3 aylıktan küçük bebeklere uygulanmamalıdır. 3 aylıktan küçük bebekler için dozun uygun şekilde verilebileceği başka farmasötik formlar mevcuttur.

Geriyatrik popülasyon:

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

Genel sağlık durumu bozuk olan ve kreatinin klirensi düşük olan hastalar:

Genel sağlık durumu bozuk olan ve kreatinin klirensi düşük olan hastalarda, NOVALGİN® metabolizması ürünlerinin eliminasyonunda gecikme olabileceğinden, doz azaltılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Metamizol ya da diğer pirazolonlara (örn. fenazon, propifenazon) veya pirazolidinlere (örn. fenilbutazon, oksifenbutazon) karşı alerji, örn. bu maddelerden birine karşı önceden gelişen agranülositoz
- NOVALGİN®'in bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerji
- Bozulmuş kemik iliği fonksiyonu (örn. sitostatik tedavi sonucu oluşan) ya da hematopoietik sistem hastalıkları
- Bilinen analjezik astım sendromu olan veya bilinen ürtiker-anjiyoödem analjezik intoleransı olan hastalar (salisilatlar, parasetamol veya diklofenak, ibuprofen, indometazin, naproksen gibi diğer narkotik olmayan analjeziklere karşı bronkospazm ya da diğer anafilaktoid reaksiyonlar (örn. ürtiker, rinit, anjiyoödem) gelişen hastalar
- Akut intermitan hepatik porfiriya (porfiriya ataklarının indüksiyon riski)
- Konjenital glukoz -6- fosfat dehidrogenaz eksikliği (hemoliz riski)
- 3 aylıktan küçük bebekler (kullanımına ilişkin bilimsel veri bulunmamaktadır)
- Hamileliğin son trimesteri (Bkz. Bölüm 4.6)
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NOVALGİN® pirazolon türevi olan metamizol içerir ve nadir ancak yaşamı tehdit edici olabilen şok ve agranülositoz riski taşır (Bkz. Bölüm 4.8).

NOVALGİN®'e karşı anafilaktoid reaksiyon gösteren hastalar, diğer narkotik olmayan analjeziklere karşı da aynı reaksiyonu gösterecek şekilde özellikle risk altındadırlar.

NOVALGİN®'e karşı anafilaktik veya immünojenik kaynaklı reaksiyon gösteren hastalar (örneğin agranülositoz), diğer pirazolonlar ve pirazolidinlere karşı da aynı reaksiyonu gösterecek şekilde özellikle risk altındadırlar.

Diğer pirazolonlara, pirazolidinlere ve diğer narkotik olmayan analjeziklere anafilaktik veya başka bir immünojenik reaksiyon gösteren hastalarda, NOVALGİN®'e de benzer şekilde reaksiyon gösterme riski yüksektir.

Agranülositoz:

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.

Tüm hastalara, aşağıdaki belirtilerden veya semptomlardan herhangi biri ortaya çıkarsa ilacı kesmeleri ve derhal doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir: genel durumda beklenmedik bir bozulma (ateş, titreme, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü gibi), kalıcı veya yeni ortaya çıkan ateş ve özellikle ağız, burun ve boğaz bölgesinde veya genital veya anal bölgede ağrılı mukoza değişikliklerinde NOVALGİN® kullanımı derhal kesilmeli ve kan sayımı izlenmelidir (diferansiyel kan sayımı dahil). Laboratuvar testlerinin sonuçları beklenmeden tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Trombositopeni

Deride ve mukoz membranlarda artan kanama eğilimi ve peteşi gibi trombositopeni belirtileri (bkz. bölüm 4.8) görülürse, NOVALGİN® kullanımı derhal durdurulmalı ve kan sayımı izlenmelidir (diferansiyel kan sayımı dahil). Tedavi laboratuvar testlerinin sonuçlarını beklemeksizin durdurulmalıdır.

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 rinosünizitis 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 kullanımı özel dikkat altında uygulanmalıdır.

İzole hipotansif reaksiyonlar:

Metamizol uygulaması izole hipotansif reaksiyonlara neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar muhtemelen doza bağlıdır 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. dolaşım 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 früktoz intoleransı, glikoz galaktoz malabsorbsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her 5 ml'lik ölçek dozu 3,5 g sukroz içerir. Bu durum, diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

Dişlere zararlı olabilir.

Bu tıbbi ürünün her bir ölçekli kaşığı (5 ml) 24,7 mg sodyum ihtiva eder. Bu, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir yetişkin için önerilen günlük maksimum 2 g'lık sodyum alımının yaklaşık % 1,2'sine eşdeğerdir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 5 mg sodyum formaldehit hidrojen sülfid ihtiva eder. Formaldehit mide bulantısına ve ishale sebebiyet verebilir.

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 olduğu 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: 1. ve 2. trimesterde C, 3. trimesterde X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

1. ve 2. trimester:

Metamizol'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NOVALGİN® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

3. trimester:

Metamizol'un gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Metamizol gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. Metamizol gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

İlk trimesterde (n = 568) metamizole maruz kalan gebe kadınlara dair yayınlanan verilere göre, teratojenik veya embriyotoksik etkilere ilişkin bir kanıt saptanmamıştır. Seçili vakalarda, başka tedavi seçeneği olmadıkında, birinci ve ikinci trimesterde tek doz metamizol kullanımı kabul edilebilir. Ancak genel olarak, birinci ve ikinci trimesterde metamizol kullanılması önerilmez. Üçüncü trimesterde metamizol kullanımı fetotoksosite (böbrek yetmezliği ve duktus arteriozus konstrikasyonu) ile ilişkilidir ve bu nedenle metamizol kullanımı gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Üçüncü trimesterde yanlışlıkla metamizol kullanılması durumunda amniyotik sıvı ve duktus arteriozus ultrason ve ekokardiyografi ile kontrol edilmelidir. Metamizol prostaglandin sentezinin sadece zayıf bir inhibitörü olmasına rağmen, fetal ve maternal trombosit agregasyonundaki azalmaya bağlı perinatal komplikasyon olasılığı göz ardı edilemez.

Metamizol, plasenta bariyerini geçer. Hayvanlarda metamizol üreme toksisitesini indüklemiş ancak teratojenite göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Metamizolün parçalanma ürünleri kayda değer miktarda anne sütüne geçer ve emzirilen bebek için risk göz ardı edilemez. Özellikle emzirme döneminde tekrarlı şekilde metamizol kullanımından kaçınılmalıdır. Tek bir metamizol uygulaması durumunda, annelerin dozdan sonra 48 saat boyunca sütlerini sağmaları ve atmaları önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda metamizol üreme toksisitesine neden olmaktadır.

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

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, hemogloblin, kırmızı hücreler ve trombosit değerleri normaldir (Bkz. Bölüm 4.4).

İyileşme için tedavinin derhal kesilmesi elzemdir. 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.

Deri ve mukoz membranlarda kanamaya eğilim ve peteşi trompositopeninin tipik belirtilerindedir.

Pansitopeni durumunda, tedavi derhal durdurulmalı ve normal değerlere dönüncüye 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 reaksiyonlar; 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 hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygulama esnasında ya da uygulama sonrası hipotansif reaksiyonlar (muhtemelen farmakolojik kaynaklı olan ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonun diğer belirtilerini içermeyen). Bu tipte bir reaksiyon kan basıncında ciddi olabilecek bir düşüğe 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 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, nöbetler), kan basıncında düşüş veya bazen şok ve kardiyak aritmiler (taşikardi) bildirilmiştir. Çok yüksek dozlardan sonra, 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 ciltte kızarma, 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, semptomimetikler, volüm değiştirme veya glukokortikoidlerin kullanımı gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Analjezikler, Diğer Analjezikler ve Antipiretikler, Pirazolonlar
ATC Kodu: N02BB02

Metamizol analjezik, antipiretik ve antispazmodik özellikleri olan bir pirazolon türevidir.

Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı araştırmaların sonuçları metamizol ve ana metabolitinin (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. Metamizolün ana metaboliti MAA, karaciğerde oksidasyon, demetilasyon ve ardından asetilasyon ile daha fazla metabolize edilir. 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.

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. Metamizol plasenta bariyerini geçer. Metabolitleri emziren annelerin sütüne geçer.

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.

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. Karaciğer sirozu olan hastalarda, tek doz oral uygulama sonrasında MAA ve FAA'nın yarılanma ömrü yaklaşık 3 kat artarken AA ve AAA'nın yarılanma ömürleri aynı dereceye yükselmez. Bu hastalarda yüksek dozlardan kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda metabolitlerin eliminasyonu yetişkinlerdekinden daha hızlıdır.

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.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kronik toksisite:

Farklı hayvan türlerinde subkronik ve kronik toksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sıçanlara 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.

Köpeklere 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.

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.

Üreme toksisitesi:

Sıçan ve tavşanlarda yapılan embriyotoksosite 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:

Sukroz

Sodyum formaldehit hidrojen sülfid

Potasyum sorbat

Sodyum benzoat

Sitrik asit

Eritrosin

Ahududu aroması

Arıtılmış su

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, polietilen pilfer proof kapaklı 125 ml'lik cam şişede, 100 ml şurup + 5 ml'lik ölçek ile sunulmaktadır.

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

2021/317

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19/09/2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ