

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM 1000 mg / 2 mL IM/IV ENJEKSİYONLUK
ÇÖZELTİ

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her ampul (2 mL);

Etkin madde:

Metamizol sodyum 1000 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk Çözelti

Berrak, renksiz çözelti

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

Parenteral kullanım yalnızca, enterik uygulamanın dikkate alınamayacağı durumlarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ağrının veya ateşin şiddetine ve hastanın TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM'a reaksiyon hassasiyetine bağlıdır. Öncelikli olarak ağrıyı ve ateşi kontrol edebilecek en düşük

etkili doz tercih edilmelidir.

Yetişkinler ve 15 yaş ve üzerindeki gençler (>53kg):

Önerilen tekli doz 1 - 2 mL TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM'dur (500 – 1000 mg metamizol sodyuma eşdeğer). 1000mg'a kadar tek doz uygulama yapılabilir. Etkililiğin yetersiz olduğu durumlarda, maksimum günlük doza bağlı olarak tek doz, günde 4 defaya kadar uygulanabilir.

Eğer gerekli ise, uygulanan tek doz 5 mL'ye kadar (2500 mg metamizol sodyuma eşdeğer) ve günlük doz 10 mL'ye kadar (5000 mg metamizol sodyuma eşdeğer) arttırılabilir.

Enjeksiyona karşı gelişen hipotansif reaksiyonlar doz bağlantılı olabileceğinden, kesin bir şekilde endike olmadığı müddetçe, tek doz halinde 1g TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM'dan daha yüksek parenteral dozlar uygulanmamalıdır.

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

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

Uygulama şekli:

Kas içine ve damar içine uygulanır. Ancak, bebeklerde (3- 11 aylık) yalnızca kas içine uygulama yapılır. Kas içi enjeksiyon her zaman vücut sıcaklığındaki bir solüsyon içinde uygulanmalıdır.

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM %5 glukoz, %0,9 sodyum klorür veya laktatlı ringer solüsyonu ile karıştırılabilir veya seyreltilebilir. Bununla beraber, bu karışımların stabilitesi sınırlı olduğundan, infüzyon derhal uygulanmalıdır.

Geçimsizlik olasılığı göz önünde bulundurularak, TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM enjeksiyonluk çözelti başka ilaçlarla beraber enjekte edilmemelidir.

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.

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM enjeksiyonluk çözelti mutlaka hekim tavsiyesiyle kullanılmalıdır. İntravenöz uygulama hekim kontrolü altında yapılmalıdır.

Kullanım şekline ilişkin uyarılar:

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

Şiddetli kan basıncı düşüklüğü ile şok halinin ortaya çıkmasında en sık rastlanan sebep enjeksiyonların hızlı yapılmasıdır. Bu nedenle, ani kan basıncı düşmesine karşı intravenöz enjeksiyonlar hasta yatar durumdayken kan basıncı, nabız ve solunum kontrol altında tutulmak kaydıyla çok yavaş, dakikada 1 mL'yi geçmeyecek şekilde yapılmalıdır. Alerjik olmayan kan basıncı düşüklüğü doza bağlı olabileceği için 1 g'ın üzerindeki metamizol dozları ancak kesin bir endikasyon varsa kullanılmalıdır. TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM enjeksiyon solüsyonu aynı enjektörde başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM 3 aylıktan küçük veya 5 kg'dan düşük ağırlıktaki bebeklere uygulanmamalıdır. Bir yaşından küçük çocuklarda TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM yalnızca intramüsküler yoldan uygulanmalıdır. Parenteral yolla uygulanan tek doz genellikle kg vücut ağırlığı başına 6 mg ila 16 mg metamizoldür.

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.

Aşağıdaki doz şeması yol gösterici olabilir.

Yaş (vücut ağırlığı)	Tek doz
3-11 ay (5-8 kg)	0,1–0,2 mL TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM (50–100 mg metamizol sodyuma eşdeğer) Yalnızca kas içi uygulama
1-3 yaş (9-15 kg)	0,2–0,5 mL TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM (100–250 mg metamizol sodyuma eşdeğer)
4-6 yaş (16-23 yaş)	0,3–0,8 mL TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM (150–400 mg metamizol sodyuma eşdeğer)
7-9 yaş (24-30 kg)	0,4–1 mL TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM (200– 500 metamizol sodyuma eşdeğer)
10-12 yaş (31-45 kg)	0,5–1 mL TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM (250– 500 mg metamizol sodyuma eşdeğer)
13-14 yaş (46-53 kg)	0,8–1,8 mL TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM (400–900 mg metamizol sodyuma eşdeğer)

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM 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, TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM metabolizması ürünlerinin eliminasyonunda gecikme olabileceğinden, doz azaltılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metamizol ya da diğer pirazolonlara (örn. fenazon, propifenazon) veya pirazolidinlere (örn. fenilbutazon, oksifenbutazon) veya Bölüm 6.1’ de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, (bu maddelerden birine karşı önceden agranülositoz gibi reaksiyonlar göstermiş hastaları da içerir)
- 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 veya 5 kg'dan düşük ağırlıktaki bebekler (kullanımına ilişkin bilimsel veri bulunmamaktadır)
- Hamileliğin son trimesteri (bkz. bölüm 4.6)
- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6)

3 ila 11 ay arasındaki bebeklerde TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM intravenöz yolla uygulanmamalıdır.

Hemodinamiği stabil olmayan ve/veya hipotansiyonu olan hastalarda TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM parenteral yolla uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM pirazolon türevi olan metamizol içerir ve nadir ancak yaşamı tehdit edici olabilen şok ve agranülositoz riski taşır (bkz. Bölüm 4.8).

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM'a karşı anafilaktoid reaksiyon gösteren hastalar, diğer narkotik olmayan analjeziklere karşı da aynı reaksiyonu gösterecek şekilde özellikle risk altındadırlar.

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM'a karşı anafilaktik veya immünolojik kaynaklı reaksiyon gösteren hastalar (örneğin agranülositoz), diğer pirazolonlar ve pirazolidinlere karşı da aynı reaksiyonu gösterecek şekilde özellikle risk altındadırlar.

Agranülositoz:

"Agranülositoz veya trombositopeni belirtilerinin (bkz. bölüm 4.8) görülmesi halinde TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM kullanımı derhal durdurulmalı ve kan sayımı izlemi yapılmalıdır." (diferansiyel kan sayımı dahil). Tedavi laboratuvar testlerinin sonuçlarını beklemeksizin durdurulmalıdır.

Metamizol kaynaklı agranülositoz, en az bir hafta süren immüno-alerjik kökenli bir olaydır. Bu reaksiyonlar çok nadirdir, ancak şiddetli ve yaşamı tehdit edici olabilir ve ölüme sonuçlanabilir. Bunlar doza bağlı değildir 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. (bkz. bölüm 4.8)

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 gibi) 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”):

- Anajezik astım sendromu veya ürtiker-anjiyoödem tipte analjezik intoleransı olan hastalar (bkz. bölüm 4.3)
- Bronşiyal astımı olan hastalar; özellikle de aynı anda rinosinusitis polipozis 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
- TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM uygulanmadan önce hastalar dikkatlice sorgulanmalıdır. Anafilaktoid reaksiyonlar açısından özel risk altında olduğu saptanan hastalarda, TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM olası riskler ve beklenen yarar dikkatlice değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Bu koşullar altında TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM 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.

Anafilaktik şok görülürse aşağıdaki önlemler alınmalıdır. Terleme, bulantı, siyanoz gibi ilk belirtiler ortaya çıktığında enjeksiyona derhal son verilir. Mutad olarak alınan diğer önlemlerle birlikte hasta başı aşağıya gelecek şekilde 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 yavaş bir şekilde enjekte edilir (kalp ritim bozukluklarına dikkat!). Gerekirse epinefrin enjeksiyonları tekrarlanabilir.

Daha sonra i.v. yoldan glukokortikoidler, örneğin 250-1000 mg metilprednizolon uygulanır. Bu dozlar normal ağırlıktaki bir erişkin için önerilen dozlardır. Çocuklarda vücut ağırlığı ile bağlantılı 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.

İzole 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 reaksiyonların görülme riski artmaktadır:

- İntravenöz enjeksiyon yavaş uygulanması(bkz. Bölüm 4.2)
- Önceden mevcut hipotansiyonu olan; volüm kaybı ve dehidratasyonu olan hastalarla, dolaşımın stabil olmadığı ya da başlangıç halinde dolaşım yetmezliği olan hastalar (örneğin miyokard enfarktüsü veya çoklu yaralanması olan hastalar)
- Yüksek ateşi olan hastalar

Bu tür hastalarda metamizol endikasyonu özel bir hassasiyetle belirlenmelidir; (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.3); eğer bu koşullar altında TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM 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.

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM, 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).

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 şekilleri

Metamizol siklosporin ile birlikte kullanıldığında siklosporin seviyelerini düşürebilir. Bu nedenle TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM ile eş zamanlı kullanıldığında düzenli olarak kontrol yapılması gereklidir.

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM klorpromazinle birlikte kullanıldığında ağır hipotermi oluşabilir.

Pirazolonlar ile oral antikoagülanlar, kaptopril, lityum, metotreksat 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 yaşı 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

TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM'un hamilelikte kullanımı ile ilgili 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, TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM hamileliğin ilk trimesterinde kullanılmamalı ve ikinci trimesterde yalnızca yarar-risk oranının mutlak bir medikal analizi sonrasında kullanılmalıdır.

Ancak, TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM gebeliğin son üç ayında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Çünkü metamizol'ün 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. TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM uygulanması sırasında ve son doz alındıktan sonraki 48 saat boyunca emzirmekten kaçınılmalıdır. (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

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 lenfatik sistem bozuklukları

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 TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM kullanılmış olmasına rağmen yine de oluşabilir.

Bunlar nadir endikasyonlardır ve TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM bir haftadan daha uzun süre kullanıldığında agranülositoz riski artabilir.

Bu reaksiyon doza bağlı değildir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda oluşabilir.

Agranülositozun tipik belirtileri titreme, boğaz ağrısı, yüksek ateş, 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 sedimantasyon hızı çok artmıştır, granülositler belirgin derecede azalmış ya da tümüyle yok olmuştur. Her zaman olmamakla beraber genel olarak, hemoglobinin, 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 beklemeden TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM 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 ölüme sonuçlanabilir. Bu reaksiyonlar TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM 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, TURKTIPSAN METAMİZOL SODYUM tedavisi derhal durdurulmalıdır.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Vasküler bozukluklar

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 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 bölgesi durumları

Enjeksiyon bölgesinde ağrı ve lokal reaksiyonlar meydana gelebilir. Tabloya çok nadir flebit de eklenebilir.

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 (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, nöbetler), 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, semptomimetikler, volüm değiştirme veya glukokortikoidlerin kullanımı gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Pirazolonlar

ATC Kodu: N02BB02

Metamizol'ün 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 metabolitinin (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 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 varılabilmesi 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 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.

Metamizol metabolitleri anne sütüne geçerler.

Doğrusallık / doğrusal 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

Geriatric popülasyon:

Yaşlılarda ilaca maruz kalma EAA2-3 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:

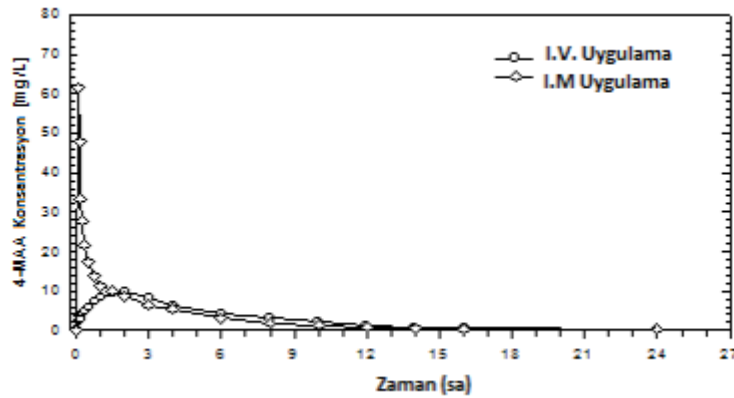
1987'de 12 gönüllü ile gerçekleştirilen, film kaplı tabletlerin referans ürünle (2 dakikalık IV

uygulama) karşılaştırıldığı bir biyoyararlanım araştırmasında, 4-MAA için aşağıdaki sonuçlar gösterilmiştir:

	i.m. uygulama (1 g)	i.v. uygulama (1 g)
Doruk plazma konsantrasyonu (C _{max}) [mg/l]	11.4 ± 3.12	62.1 ± 15.9
Doruk plazma konsantrasyonu (t _{max}) [s]	1.67 ± 0.69	0.09 ± 0.02
Konsantrasyon-zaman eğri altı alan (EAA) [mg s/l]	64.1 ± 14.8	67.8 ± 16.1

I.M. solüsyonunun 4-MAA plazma konsantrasyonu için EAA ile ölçülen mutlak biyoyararlanımı %87 olmuştur.

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



5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Metamizol'ün 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 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 işlevlerinde bozulma gözlenmiştir.

Daha yüksek dozlar her iki cinste 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 embriyotoksisite 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

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 10 adet 2 mL'lik amber renkli cam ampul içerisinde kullanıma sunulmuştur.

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 Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

TURKTIPSAN SAĞLIK TURİZM EĞİTİM VE TİCARET A.Ş.

AKYURT/ANKARA

Tel : 0 312 8441508

e-posta : turktipsan@hs01.kep.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2017/179

9. İLK RUHSAT TARİH /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

08.02.2018