KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEVALJİN 1 g/2 mL I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir enjeksiyonluk çözelti içeren ampul 2 mL (toplam hacim);
Etkin madde:
Metamizol sodyum..... 1.000 mg
(Her bir enjeksiyonluk çözelti içeren ampul 1 mL'sinde 500 mg metamizol sodyum içerir.)

Yardımcı madde(ler):
Sodyum metabisülfit ..... 1,4 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Renksiz-açık sarı, kokusuz, berrak 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 DEVALJİN'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.

Parenteral uygulamadan 30 dakika sonra belirgin bir etki beklenebilir.

Hipotansif reaksiyon riskini minimize etmek için intravenöz enjeksiyon çok yavaş uygulanmalıdır.

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	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 yaş	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1.000
16-23	4-6 yaş	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1.600
24-30	7-9 yaş	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2.000
31-45	10-12 yaş	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1.000-2.800
46-53	13-14 yaş	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1.600-3.600
>53	≥15 yaş	1,0-2,0*	500-1.000*	4,0-8,0*	2.000-4.000*

*Eğer gerekirse, tek doz 5 mL'ye (2.500 mg metamizole eşdeğer) ve günlük doz 10 mL'ye (5.000 mg metamizole eşdeğer) yükseltilebilir.

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

Uygulama şekli:
İntravenöz veya intramusküler kullanım.

Metamizolün 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.

DEVALJİN intravenöz veya intramusküler yolla enjekte edilir. İntramusküler enjeksiyon her zaman vücut sıcaklığındaki bir solüsyon içinde uygulanmalıdır.

DEVALJİN %5 glukoz, %0,9 salin veya Ringer's laktat solüsyonu ile karıştırılabilir veya seyreltilebilir. Bununla beraber, bu karışımların stabilitesi sınırlı olduğundan, infüzyon derhal

uygulanmalıdır.

Geçimsizlik olasılığı göz önünde bulundurularak, DEVALJİN başka ilaçlarla beraber enjekte edilmemelidir.

DEVALJİN 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. DEVALJİN 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 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:
DEVALJİN 3 aylıktan küçük bebeklere önerilmemektedir. 3 aylıktan küçük bebekler için dozun uygun bir şekilde verilebileceği başka farmasötik formlar mevcuttur.

Pediyatrik popülasyonda ağırlığa veya yaşa bağlı olarak önerilen bir defalık doz ve maksimum günlük dozlar için yukarıdaki tabloya bakınız.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda DEVALJİN 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, DEVALJİN metabolizması ürünlerinin eliminasyonunda gecikme olabileceğinden, doz azaltılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metamizol, diğer pirazolonlar veya pirazolidinlerin neden olduğu agranülositoz öyküsü,
- Kemik iliği fonksiyonunun bozulması veya hematopoietik sistem bozuklukları
- Metamizole ya da diğer pirazolonlara veya pirazolidinlere karşı aşırı duyarlılık. Aynı zamanda, bu maddeleri kullandıktan sonra örneğin agranülositoz veya şiddetli cilt reaksiyonları ile reaksiyona giren hastaları da içerir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).
- DEVALJİN'in Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı alerji
- 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 porfiria (porfiria ataklarının indüksiyon riski)
- Konjenital glukoz -6- fosfat dehidrogenaz eksikliği (hemoliz riski)
- Üç aylıktan küçük bebeklerde
- Gebeliğin üçüncü trimesteri
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)
- Mevcut hipotansiyonu olan ve dolaşımı stabil olmayan hastalar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Agranülositozis

Metamizol ile tedavi, ölümcül olabilen agranülositoza neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Metamizol daha önce komplikasyonsuz kullanılmış olsa bile ortaya çıkabilir.

Metamizole bağlı agranülositozis, idiyosinkratik bir yan etkidir. Doza bağımlı değildir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda ve hatta tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra bile ortaya çıkabilir.

Hastalara, agranülositozu düşündüren semptomlar (örn. ateş, titreme, boğaz ağrısı ve özellikle ağız, burun ve boğazda veya genital veya anal bölgede mukozada ağrılı değişiklikler) ortaya çıkarsa tedaviyi kesmeleri ve derhal tıbbi yardım almaları talimatı verilmelidir.

Metamizol ateş için alınırsa, ortaya çıkan agranülositozun bazı semptomları tespit edilemeyebilir. Semptomlar antibiyotik tedavisi gören hastalarda da maskeli kalabilir.

Agranülositozu düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, derhal bir kan sayımı (diferansiyel kan sayımı dahil) yapılmalı ve sonuçlar elde edilene kadar tedavi kesilmelidir. Agranülositoz doğrulanırsa, tedaviye devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

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

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

DEVALJİN'e karşı anafilaktik veya immünolojik 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 immünolojik reaksiyon gösteren hastalarda, DEVALJİN'e de benzer şekilde reaksiyon gösterme riski yüksektir.

Agranülositoz:
Nötropeni (<1,500 nötrofil/mm^3) söz konusu olduğunda, tedavi derhal kesilmeli ve tam kan sayımı acil olarak kontrol edilmeli ve normal değerlere dönünceye kadar izlenmelidir (agranülositoz hakkında ayrıntılı bilgi için Bölüm 4.3, Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.4'ün başındaki uyarıya bakınız).

Trombositopeni
Deride ve mukoz membranlarda artan kanama eğilimi ve peteşi gibi trombositopeni belirtileri (bkz. Bölüm 4.8) görülürse, DEVALJİN 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 (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), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç etkileşimi (DRESS) dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden ve ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir. Belirti veya semptomların gelişmesi halinde metamizol tedavisi hemen kesilmeli ve bir daha hiçbir zaman yeniden uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). 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):

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

<u>İlaca bağlı karaciğer hasarı (DILI)</u>
Metamizol ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin başlangıcından birkaç gün ila birkaç ay sonra

başlayan, ağırlıklı olarak hepatoselüler paternli akut hepatit vakaları bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar, sıklıkla diğer ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. deri döküntüsü, kan diskrazileri, ateş ve eozinofili) bağlamında veya otoimmün hepatit özelliklerinin eşlik ettiği sarılık ile birlikte veya sarılık olmaksızın serum karaciğer enzimlerinde yükselmeyi içermektedir. Çoğu hasta metamizol tedavisinin kesilmesiyle iyileşmiştir; bununla birlikte, bazı izole vakalarda, karaciğer transplantasyonu gerektiren akut karaciğer yetmezliği geliştiği bildirilmiştir.
Metamizolün neden olduğu karaciğer hasarının mekanizması net olarak açıklanamamıştır, ancak veriler immüno-alerjik bir mekanizmaya işaret etmektedir.
Hastalar, karaciğer hasarını düşündüren semptomların ortaya çıkması durumunda doktorlarına başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür hastalarda metamizol kesilmeli ve karaciğer fonksiyonu değerlendirilmelidir.

Metamizol tedavisi sırasında karaciğer hasarının başka bir nedeninin belirlenmediği karaciğer hasarı epizodu olan hastalarda metamizol yeniden uygulanmamalıdır.

<u>İzole hipotansif reaksiyonlar</u>
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 enjeksiyonun çok hızlı uygulanması (bkz. Bölüm 4.2)
- Önceden mevcut hipotansiyonu olan; volüm kaybı veya 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 DEVALJİN 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.

DEVALJİN, 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).

Bu tıbbi ürün DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %3,5'ine eşdeğer her bir ampul (2 mL) başına 69,3 mg sodyum içerir.

Bu tıbbi ürün sodyum metabisülfit içermektedir. Nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bronkospazma neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Metabolize edici enzimlerin farmakokinetik indüksiyonu
Metamizol, CYP2B6 ve CYP3A4 dahil olmak üzere metabolize edici enzimleri indükleyebilir.

Metamizolün bupropion, efavirenz, metadon, valproat, siklosporin, takrolimus veya sertralin ile birlikte uygulanması, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında azalmaya ve klinik etkinlikte potansiyel bir azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, metamizol eşzamanlı uygulandığında dikkatli olunması önerilir; klinik yanıt ve/veya ilaç seviyeleri uygun şekilde izlenmelidir

DEVALJİN 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 hematotoksisitesini 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.

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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

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:
Metamizolün 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.

DEVALJİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde (1. ve 2. trimesterde) kullanılmamalıdır.

3. trimester:
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 olmadığında, birinci ve ikinci trimesterde tek doz metamizol kullanımı kabul edilebilir. Ancak genel olarak, birinci ve ikinci trimesterde metamizol kullanılması önerilmez. Üçüncü trimesterde metamizol kullanımı fetotoksisite (böbrek yetmezliği ve duktus arteriozus konstriksiyonu) 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 toksisitesi göstermiş 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<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 DEVALJİN kullanılmış olmasına rağmen yine de oluşabilir.

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, hemoglobin, 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 DEVALJİN tedavisinin, derhal kesilmesi kesin bir şekilde önerilmektedir.

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

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 hatta bazen ölümle sonuçlanabilir. Bu reaksiyonlar DEVALJİN 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 larinksi 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, DEVALJİN 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 düşüşe neden olabilir. Hızlı enjeksiyon bu gibi hipotansif reaksiyon oluşma riskini arttırır.

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.

Hepatobiliyer hastalıklar
Bilinmiyor : Akut hepatit, sarılık, karaciğer enzimlerinde yükselme dahil ilaca bağlı karaciğer hasarı (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan : Sabit ilaç erüpsiyonları
Seyrek : Döküntü (örn. makülo-papüler döküntü)
Çok seyrek : Stevens-Johnson sendromu ya da Toksik Epidermal Nekroliz (tedaviyi durdurunuz, bkz. Bölüm 4.4).
Bilinmiyor : Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç etkileşimi (DRESS)

Metamizol tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal

nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç etkileşimi (DRESS) dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir (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

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

Bazen idrarda kırmızı renklenme gözlenmiştir; bu, düşük konsantrasyonda bulunan zararsız bir metamizol 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 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 durumda 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, sempatomimetikler, volüm değiştirme veya glukokortikoidlerin kullanımı gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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 özellikler

Genel 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. 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.

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.

Biyotransformasyon:

Metamizolün ana metaboliti olan MAA, karaciğerde oksidasyon ve demetilasyonu takiben asetilasyon yoluyla metabolize edilir. 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.

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/dak., AA için 38 mL±13 mL/dak., AAA için 61 mL±8 mL/dak.,ve FAA için 49 mL±5 mL/dak 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 varılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastaların tedavisinde EAA 2-3 kat artar. 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, 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:

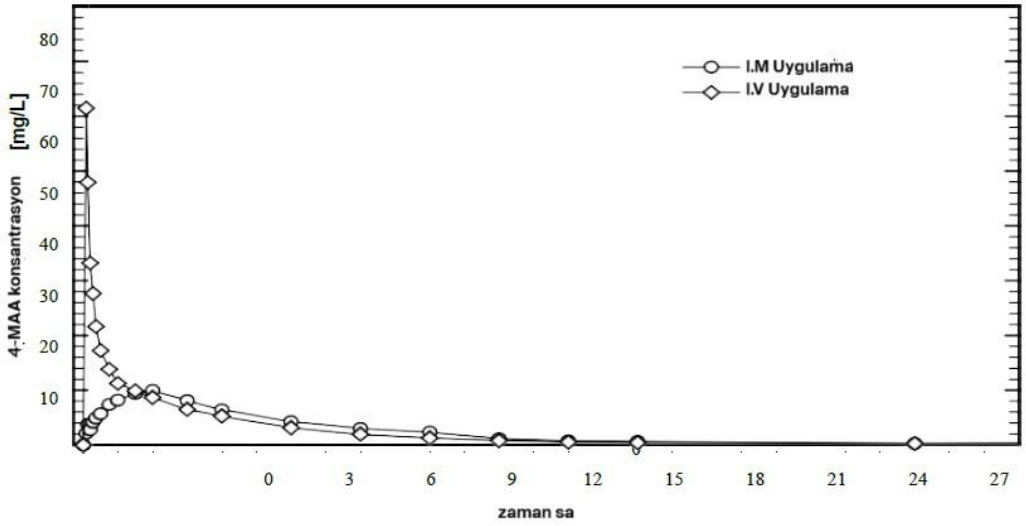
	i.m. uygulama (1 g)	i.v. uygulama (1 g)
Doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) [mg/L]	11,4 ± 3,12	62,1 ±15,9
Doruk plazma konsantrasyonu süresi (t_{maks}) [s]	1,67 ± 0,69	0,09 ± 0,02

Konsantrasyon-zaman eğri altı alan (EAA) [mg s/L]	64,1 ±14,8	67,8 ± 16,1

(Değerler ortalama ve standart sapma olarak gösterilmektedir)

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

Şekil 1: Konsantrasyon-zaman grafiğinde ortalama plazma eğrilerinin referans ürünle karşılaştırılması



5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kronik toksisite

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.

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. Farelerde yapılan uzun süreli üç çalışmadan ikisinde, yüksek dozlarda karaciğer hücreli adenomlarda artış bildirilmiştir.

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
Sodyum metabisülfit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Tip I camdan yapılmış, halkalı 2 mL'lik amber renkli ampuller.
Her bir karton kutu; 2 mL'lik 5, 10, 50 ampullük ambalaj ile 50, 100, 200 ampullük hastane ambalajında kullanıma sunulmuştur.
* Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92
Faks: 0 212 697 00 24
E-mail:deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

61/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 02.11.1961
Ruhsat yenileme tarihi: 05.08.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ