Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/4/adepiron-2-5gr-5ml-500mg-ml-5-ampul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N02BB02

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADEPİRON® 2.5 g / 5ml ampul

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metamizol sodyum 2.500 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6. l'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Ampul

Berrak, saydam çözelti

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Şiddetli veya dirençli ağrı ve ateş

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktorun başka bir önerisi yoksa aşağıda bildirilen dozlar uygulanır.

Hızlı analjezik etki gerektiğinde ya da oral veya rektal uygulamanın endike olmadığı durumlarda intravenöz veya intramüsküler uygulama tavsiye edilir.

Yetişkinler ve 15 yaş ve üzerindeki üzerindeki gençler:
İntravenöz veya intramüsküler yoldan uygulanacak bir defalık doz 2-5 ml'dir. Bir defalık bu dozlar günlük maksimum doz 10 ml'ye (5 g) kadar artırılabilir.

Uygulama şekli:

Kas içine ve damar içine uygulanır.

ADEPİRON ampul mutlaka hekim tavsiyesiyle kullanılmalıdır. İntravenöz uygulama hekim kontrolü altında yapılmalıdır.

Bildirilen bu bir defalık dozlar günde 4 kereye kadar tekrarlanabilir.

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. ADEPİRON 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. Ancak, 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:

Tıbbi zorunluluk olmadıkça, ADEPİRON 3 aylıktan küçük veya 5 kg'dan düşük ağırlıktaki bebeklere uygulanmamalıdır. Bir yaşından küçük çocuklarda ADEPİRON yalnızca intramusküler yoldan uygulanmalıdır.

Yaklaşık 30 kg ağırlığındaki bir çocukta bir defalık doz 0.4 ila 1ml'dir.

Vücut ağırlığı daha düşük veya daha fazla olanlarda doz uygun şekilde azaltılır veya artırılır.

Aşağıdaki doz şeması yol gösterici olabilir.

Vücut ağırlığı	i.m.(tek doz)	i.v(tek doz)	Maksimum doz/gün
Bebekler(5-8 kg)	0.1-0.2 ml		0.4 g
Çocuklar(9-15kg)	0.2-0.5 ml	0.2-0.5 ml	1.0 g
Çocuklar(16-23 kg)	0.3-0.8 ml	0.3-0.8 ml	1.6 g
Çocuklar(24-30 kg)	0.4-1.0 ml	0.4-1.0 ml	2.0 g
Çocuklar(31-45kg)	0.5-1.5 ml	0.5-1.5 ml	3.0 g
Çocuklar(46-53 kg)	0.8-1.8 ml	0.8-1.8 ml	3.6 g

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda ve genel durumu bozuk hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarındaki olası bozulmalar göz önünde bulundurulmalıdır.

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
- Bozulmuş kemik iliği fonksiyonu (örn. sitostatik tedavi sonucu oluşan) ya da hematopoietik sistem hastalıkları
- Salisilatlar, parasetamol, diklofenak, ibuprofen, indometazin, naproksen gibi analjeziklere karşı bronkospazm ya da diğer anafilaktoid reaksiyonlar (örn. ürtiker, rinit, anjiyoödem) gelişen hastalar
- ADEPİRON'un yardımcı maddelerinden birine karşı alerji
- Akut intermitan hepatik porfiria (porfiria ataklarının indüksiyon riski)
- Konjenital glukoz -6- fosfat dehidrogenaz eksikliği (hemoliz riski)
- 3 aylıktan küçük veya 5 kg'dan düşük ağırlıktaki bebekler

3 ila 11 ay arasındaki bebeklerde ADEPİRON intravenöz yolla uygulanmamalıdır.

Hemodinamiği stabil olmayan ve/veya hipotansiyonu olan hastalarda ADEPİRON parenteral yolla uygulanmamalıdır.

Gebelik ve emzirme (bkz. bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metamizol kaynaklı agranülositoz, en az bir hafta süren immüno-alerjik kökenli bir olaydır. Bu reaksiyonlar çok nadirdir, ancak şiddetli ve yaşamı tehdit edici olabilir ve ölümle 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/mm^3) söz konusu olduğunda, tedavi derhal kesilmeli ve tam kan sayımı acil olarak kontrol edilmeli ve normal değerlere dönünceye değin izlenmelidir.

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

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):

- Bronşiyal astımı olan hastalar; özellikle de aynı anda rinosinusitis polipozisi olanlar
- Kronik ürtikeri olan hastalar
- Alkol intoleransı olan hastalar; yani, belli alkollü içeceklerin az bir miktarına dahi burun akıntısı, lakrimasyon ve belirgin yüz kızarıklığı gibi semptomlarla reaksiyon veren hastalar. Alkol intoleransı önceden tanı konmamış analjezik astım sendromunun göstergesi olabilir.
- Boyalara (örn. tartrazin) veya koruyucu maddelere (örn. benzoatlar) karşı intoleransı

olan hastalar

- ADEPİRON uygulanmadan önce hastalar dikkatlice sorgulanmalıdır. Anafilaktoid reaksiyonlar açısından özel risk altında olduğu saptanan hastalarda, ADEPİRON olası riskler ve beklenen yarar dikkatlice değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Bu koşullar altında ADEPİRON kullanılacaksa sıkı bir tıbbi gözetim gerekir ve acil tedavi uygulaması için gerekli koşullar hazır olmalıdır.

Anaflaktik 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 reaksiyonları önlemek amacıyla dikkat edilmesi gerekenler:

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

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

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

ADEPİRON % 5 glukoz, % 0.9 NaCl ya da ringer laktat solüsyonunda çözünebilir. Ancak stabiliteleri sınırlı olduğu için bu solüsyonlar hemen uygulanmalıdır.

Geçimsizlik olasılığı nedeniyle metamizol sodyum başka enjektabl ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır.

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

Metamizol plasentayı geçer. İlacın fetusa zararlı olduğuna dair bir bulgu mevcut değildir: Metamizol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiştir ve yalnızca maternal olarak da toksik olan yüksek dozlarda fetotoksisite gözlenmiştir. Ancak yine de ADEPİRON'un hamilelikte kullanımı ile ilgili klinik veriler yetersizdir.

Bu yüzden, hamileliğin ilk üç ayında ADEPİRON'un kullanılmaması önerilir. Bunu takip eden üç ayda da, sadece potansiyel yarar ve risk bir doktor tarafından dikkatlice tartıldıktan sonra kullanılır.

Ancak, ADEPİRON gebeliğin son üç ayında kullanılmamalıdır. Çünkü metamizol'ün sadece zayıf bir prostaglandin sentez inhibitörü olmasına rağmen, duktus arteriozusun 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. ADEPİRON uygulanması sırasında ve sonraki 48 saat boyunca emzirmekten kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Sıçan ve tavşanlardaki çalışmalar teratojenik potansiyel göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Önerilen dozaj sınırları içinde konsantrasyon ve reaksiyon yeteneği üzerinde bilinen herhangi bir istenmeyen etki yoktur. Ancak yine de, en azından yüksek dozlarda,

konsantrasyon ve reaksiyon yeteneğinin bozulabileceği ve bu yeteneğin özel önem taşıdığı durumlarda (örneğin araç ya da makine kullanma) bir risk oluşabileceği göz önüne alınmalıdır (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 (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10000 ila < 1/1000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni

Çok seyrek: Agranülositoz veya trombopeni gelişebilir.

Bu reaksiyonların immünolojik kaynaklı olduğu kabul edilir. Bunlar, daha önce hiçbir komplikasyon olmaksızın birçok kez ADEPİRON kullanılmış olmasına rağmen yine de oluşabilir. Agranülositoz yaşamı tehdit edici olabilir.

Agranülositozun tipik belirtileri enflamatuar mukozal lezyonlar (örn. orofarengeal, anorektal, genital), boğaz ağrısı, ateştir (hatta bazen beklenmedik şekilde persistan ya da rekürran ateş). Ancak, antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda agranülositozun tipik belirtileri minimal düzeyde olabilir.

Eritrosit sedimantasyon hızı çok artmıştır ve lenf nodları tipik olarak hafif bir şekilde büyümüştür ya da büyüme söz konusu değildir.

Trombositopeninin tipik belirtileri artan kanama eğilimi ile deride ve muköz membranlarda peteşilerdir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar

Seyrek: Metamizol, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

Çok seyrek: Bu reaksiyonlar şiddetli ve yaşamı tehdit eder bir hal alabilir. Bu reaksiyonlar ADEPİRON 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.

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

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.

Analjezik astım sendromu olan hastalarda, bu reaksiyonlar tipik olarak astım atakları şeklinde görülür.

Vasküler hastalıklar

İzole hipotansif reaksiyonlar

Sıklığı bilinmiyor: Zaman zaman, uygulama esnasında ya da uygulama sonrası geçici izole hipotansif reaksiyonları ortaya çıkabilir (muhtemelen farmakolojik kaynaklı olan ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonun diğer belirtilerini içermeyen) ve nadir olgularda bu reaksiyon kan basıncında kritik düşüş formunu alabilir. Hızlı enjeksiyon bu gibi hipotansif reaksiyon oluşma riskini artırabilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Yukarıda bahsedilen kutanöz ve mukozal anafilaktik/anafilaktoid manifestasyonlarm yanı sıra, zaman zaman sabit ilaç erüpsiyonları, nadiren raş ve izole olgularda Stevens-Johnson sendromu ya da Lyell sendromu ortaya çıkabilir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Özellikle böbrek hastalığı öyküsü olan hastalarda, böbrek fonksiyonu akut olarak kötüleşebilir (akut böbrek yetmezliği) ve bazı olgularda oligüri, anüri veya

proteinüri ortaya çıkabilir.
Bilinmiyor: Akut interstisyel nefrit

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Enjeksiyon bölgesinde ağrı ve lokal reaksiyonlar meydana gelebilir. Tabloya bazen flebit de eklenebilir.

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, konvülziyonlar), kan basıncında düşüş (bazen şoka dönüşebilen) ve kardiyak aritmiler (taşikardi) bildirilmiştir. Çok yüksek dozlardan sonra, zararsız bir metabolitinin (rubazonik asit) atılımı sonucu idrar rengi kırmızıya dönebilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Pirazolonlar
ATC Kodu: N02BB02

Metamizol'ün analjezik, antipiretik ve antispazmodik etkileri vardır. 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 veriler 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 araştırılmamıştır. Fakat aşağıdaki bilgiler verilebilir:

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

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

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

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±%l'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±8ml/dak., ve FAA için 49 ml±5 ml/dak olmuştur. Aynı dozdan sonraki plazma yanlanma 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:

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

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.

Böbrek yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisile

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

İntoksikasyon belirtileri ise taşipne, sedasyon ve premortal konvülziyonlar olmuştur.

Kronik toksisite

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

Sıçanlarda ve köpeklerde 6 ay boyunca oral kronik toksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonunda, sıçanlarda günlük 300 mg/kg vücut ağırlığına

kadar, köpeklerde ise günlük 100 mg/kg vücut ağırlığına kadar varan dozlar herhangi bir İntoksikasyon belirtisi yaratmamıştır. Daha yüksek dozlar her iki cinste de serum kimyasında değişikliğe ve karaciğer ve dalakta hemodirezise sebep olmuş; ayrıca kemik iliği toksisitesi ve anemi belirtileri saptanmıştır.

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.

Karsinojenite

Sıçanlarda ve NMRI sıçanlarında ömür boyu sürdürülen çalışmalarda metamizol karsinojenik etki göstermemiştir.

Üreme Toksisitesi

Sıçan ve tavşanlardaki çalışmalar teratojenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 5 adet, 5 ml'lik bal rengi 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

ADEKA İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Necipbey Cad. No. 88
55020 – SAMSUN
Tel : (0362) 431 60 45
(0362) 431 60 46
Fax: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

19.09.1996 - 179/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.09.1996
Ruhsat yenileme tarihi: 12.07.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ