

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOVALGİN 500 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Metamizol sodyum 500 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz 43 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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.

#### 15 yaş ve üzerindeki gençler ile yetişkinlerde:

	Bir defalık doz	Maksimum doz/gün
Tablet sayısı	1 veya 2 tablet	4 x 2 tablete kadar

#### Uygulama şekli

Ağızdan alınır.

Tabletler biraz sıvıyla çiğnenmeden yutulmalıdır.

#### 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:

9-14 yaş arası çocuklarda günlük doz yaklaşık olarak 30-60mg/kg olarak hesaplanır ve 3 veya 4'e bölünerek uygulanır.

Yaş grubu	Bir defalık doz	Maksimum doz/gün
9-11 yaş	1/2 tb.	4x1/2 tb.
12-14 yaş	1/2-1 tb.	4x1 tb.

#### **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 hematopoitik sistem hastalıkları
- Salisilatlar, parasetamol, diklofenak, ibuprofen, indometazin, naproksen gibi analjeziklere karşı bronkospazm ya da diğer anafilaktoid reaksiyonlar (örn. ürtiker, rinit, anjiyoödem) gelişen hastalar
- NOVALGİN'in yardımcı maddelerinden birine karşı alerji
- Akut intermitan hepatik porfiriya (porfiriya ataklarının indüksiyon riski)
- Konjenital glukoz -6- fosfat dehidrogenaz eksikliği (hemoliz riski)
- 10 yaş altındaki çocuklar

Hemodinamiği stabil olmayan ve/veya hipotansiyonu olan hastalarda NOVALGİN 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<sup>3</sup>) söz konusu olduğunda, tedavi derhal kesilmeli ve tam kan sayımı acil olarak kontrol edilmeli ve normal değerlere dönünceye değin izlenmelidir.

Pansitopeni: Pansitopeni ortaya çıkması halinde tedavi hemen kesilmeli ve kan değerleri normale dönene kadar tam kan sayımı ile takip yapılmalıdır.

Bütün hastalar, metamizol kullanımı sırasında kan diskrazisinin göstergesi olabilecek belirti ve semptomların (örn. genel kırıklık, enfeksiyon, düşmeyen ateş, çürükler, kanama, solukluk) görülmesi halinde hemen doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

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

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”)

- Bronşiyal astımı olan hastalar; özellikle de aynı anda rinosinüzitis 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
- 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.

İzole hipotansif reaksiyonlar

Metamizol uygulaması izole hipotansif reaksiyonlara neden olabilir (bkz. bölüm 4.2). Bu reaksiyonlar muhtemelen doza bağımlıdır ve daha çok parenteral uygulamadan sonra ortaya çıkma eğilimindedir. Aşağıda belirtilen durumlarda da bu tür şiddetli hipotansif reaksiyonları önlemek amacıyla dikkat edilmesi gerekenler:

- İntravenöz enjeksiyon yavaş uygulanmalıdır.
- Önceden mevcut hipotansiyon ile birlikte bozulmuş hemodinamiği olan; volüm kaybı ve dehidratasyonu olan hastalarla, dolaşım 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 NOVALGİN 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 “ Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar” bölümüne bakınız.

Metamizol, şiddetli koroner kalp hastalığı ya da beyini 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.

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

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

NOVALGİN 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 yaşlı hastalarda metotreksatın hematotoksitesini artırabilir. Bu nedenle bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

#### **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 fetotoksitesite gözlenmiştir. Ancak yine de NOVALGİN'in hamilelikte kullanımı ile ilgili klinik veriler yetersizdir.

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

Ancak, NOVALGİN gebeliğin son üç ayında kullanılmamalıdır. Çünkü, metamizolün 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. NOVALGİN 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( $\geq 1/10$ ); 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: Ölümle sonuçlanabilen pansitopeni, aplastik anemi, agranülositoz ve lökopeni

Çok seyrek: Trombositopeni.

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

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

Eritrosit sedimentasyon 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

Metamizol, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

Bu reaksiyonlar şiddetli ve yaşamı tehdit eder bir hal alabilir ve bazen ölümlerle sonuçlanabilir. Bu reaksiyonlar NOVALGİN daha önce defalarca hiçbir şikayete yol açmadan kullanılmış olsa bile ortaya çıkabilir.

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

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 entolerans reaksiyonları tipik olarak astım atakları şeklinde görülür.

#### **Vasküler hastalıkları**

Bilinmiyor: İzole hipotansif reaksiyonlar

Zaman zaman, uygulamadan sonra geçici izole hipotansif reaksiyonlar ortaya çıkabilir (muhtemelen farmakolojik kaynaklı olan ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonun diğer belirtilerini içermeyen) ve nadir olgularda bu reaksiyon kan basıncında kritik düşüş formunu alabilir.

#### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Seyrek: Makülopapülöz döküntü.

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu ya da Lyell sendromu, dolaşım şoku.

Bilinmiyor: Yukarıda bahsedilen kutanöz ve mukozal anafilaktik/anafilaktoid manifestasyonların yanı sıra, zaman zaman sabit ilaç erüpsiyonları (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok seyrek: Özellikle böbrek hastalığı öyküsü olan hastalarda, böbrek fonksiyonu akut olarak kötüleşebilir (akut böbrek yetmezliği), akut interstiyel nefrit ve bazı olgularda oligüri, anüri veya proteinüri ortaya çıkabilir.

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

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Belirtiler:

Akut doz aşımı sonrası bulantı, kusma, abdominal ağrı, böbrek fonksiyon bozukluğu/akut böbrek yetmezliği (örn. interstiyel 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 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 ynelik (örn. gastrik lavaj) ya da emilimi azaltıcı (örn. aktif kömür) nlemler 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'n 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 ıkk değildir. Bazı veriler 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. 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 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.

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

Eliminasyon: Radyoaktif işaretili 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' AA, %26±%8'i AAA ve %23±%4' 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  $2.7 \pm 0.5$  saat, AA için  $3.7 \pm 1.3$  saat, AAA için  $9.5 \pm 1.5$  saat ve FAA için  $11.2 \pm 1.5$  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 toksisite:

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

İntoksikasyon belirtileri ise taşipne, sedasyon ve premortal 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 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 cinsten de serum kimyasında değişikliğe ve karaciğer ve dalakta hemosiderozise sebep olmuş; ayrıca kemik iliği toksisitesi ve anemi belirtileri saptanmıştır.

*In vitro* ve *in vivo* deneyler, aynı test sistemlerinde metamizol için çelişkili sonuçlar vermiştir.

#### Karsinojenite:



Sıçanlarda yapılan uzun süreli çalışmalarda karsinojenik potansiyeli gösteren bir bulguya rastlanmamıştır. Uzun süreli üç çalışmadan ikisinde, yüksek dozlarda karaciğer hücreli adenomlarda artış bildirilmiştir.

#### Mutajenite:

Literatürde hem pozitif hem de negatif sonuçlar tanımlanmıştır. Ancak belirtilen Hoechst dereceli materyal ile yapılan *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalar mutajenik potansiyele ilişkin bir bulgu göstermemiştir.

#### Üreme toksisitesi:

Sıçan ve tavşanlarda yapılan 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.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi :**

Mısır nişastası  
Talk  
Laktoz  
Sodyumbikarbonat  
Magnezyumstearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

60 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

20 tabletlik PVC/Alu blister ambalajlarda

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

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Caddesi

No:193 Levent -İSTANBUL

Tel: +90 (212) 339 10 00

Faks: +90 (212) 357 03 46

**8. RUHSAT NUMARASI**

196/77

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:14.05.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 14.05.2011

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**