

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### Metamizol Heumann Tropfen

500 mg/ml

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (20 Tropfen) enthält 500 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Metamizol Heumann Tropfen enthalten 1,5 mmol (35 mg) Natrium pro ml (20 Tropfen).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung  
Klare, gelbe Lösung mit Himbeergeschmack.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Metamizol Heumann Tropfen werden bei allen Altersgruppen außer bei Säuglingen während der ersten 3 Lebensmonate oder bei einem Gewicht von weniger als 5 kg in den folgenden Indikationen angewendet:

- akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen,
- schmerzhafte Koliken,
- Tumorschmerzen,
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen kontraindiziert sind,
- hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Intensität der Schmerzen oder des Fiebers und der individuellen Empfindlichkeit, auf Metamizol Heumann Tropfen anzusprechen.

Es ist äußerst wichtig, die niedrigste Dosis zu wählen, mit der Schmerz und Fieber kontrolliert werden können.

In allen Altersgruppen, außer bei Säuglingen, können 8 bis 16 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O pro Kilogramm Körpergewicht als Einzeldosis gegeben werden.

30 bis 60 Minuten nach oraler Gabe kann eine deutliche Wirkung erwartet werden.

Die folgende Tabelle zeigt die jeweils empfohlene Einzeldosis und Tageshöchstdosis in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter.

Siehe Tabelle

Unter Berücksichtigung der Tageshöchstdosis kann eine Einzeldosis bis zu viermal täglich in Abständen von 6 bis 8 Stunden eingenommen werden.

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Bei längerfristiger Therapie mit Metamizol Heumann Tropfen sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich Differenzialblutbild erforderlich.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis vermindert werden, da die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von Metamizol Heumann Tropfen verzögert sein kann.

#### Bei reduziertem Allgemeinzustand und eingeschränkter Kreatininclearance

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und eingeschränkter Kreatininclearance sollte die Dosis vermindert werden, da die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von Metamizol Heumann Tropfen verzögert sein kann.

#### Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz

Da bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion die Eliminationsgeschwindigkeit vermindert ist, sollten mehrfache hohe Dosen vermieden werden. Bei nur kurzzeitiger Anwendung ist keine Dosisreduktion notwendig. Zur Langzeitanwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion oder Nierenfunktionsstörung liegen bisher keine Erfahrungen vor.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Fieber ist für Kinder eine Dosis von 10 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O pro Kilogramm Körpergewicht im Allgemeinen ausreichend.

Für Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre gilt, dass als Einzeldosis 8 bis 16 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O pro Kilogramm Körpergewicht gegeben werden.

Metamizol Heumann Tropfen dürfen bei Säuglingen unter 3 Monaten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tropfen sollten mit etwas Wasser (etwa ½ Glas) eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine, z. B. Arzneimittel die Metamizol-Natrium, Propyphenazon, Phenazon oder Phenylbutazon enthalten (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Patienten mit bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d. h. Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktoiden Reaktionsformen auf Salicylate, Paracetamol oder andere nichtnarkotische Analgetika, wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen, reagieren.
- Störungen der Knochenmarkfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems,
- genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel,
- akute intermittierende hepatische Porphyrrie,
- letztes Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Säuglinge unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Sicherheit der Anwendung vorliegt.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metamizol Heumann Tropfen enthalten das Pyrazolonderivat Metamizol-Natrium und werden mit den seltenen, aber lebensbedrohlichen Risiken eines Schocks und einer Agranulozytose in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die auf Metamizol Heumann Tropfen anaphylaktische Reaktionen zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere nichtnarkotische Analgetika zu reagieren.

Patienten, die auf Metamizol Heumann Tropfen eine anaphylaktische oder eine andere immunologisch vermittelte Reaktion (z. B. Agranulozytose) zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere Pyrazolone und Pyrazolidine zu reagieren.

#### Agranulozytose

Wenn Zeichen einer Agranulozytose oder Thrombozytopenie auftreten, muss die Anwendung von Metamizol Heumann Tropfen sofort abgebrochen und das Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) kontrolliert werden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vorliegen.

#### Panzytopenie

Bei Auftreten einer Panzytopenie muss die

Körpergewicht/Alter		Einzeldosis		Tageshöchstdosis	
kg	Alter	Tropfen	mg	Tropfen	mg
5–8	3–11 Monate	2–4	50–100	9–12	225–300
9–15	1–3 Jahre	3–10	75–250	17–30	425–750
16–23	4–6 Jahre	5–15	125–375	30–45	750–1.125
24–30	7–9 Jahre	8–20	200–500	46–60	1.150–1.500
31–45	10–12 Jahre	10–30	250–750	59–90	1.475–2.250
46–53	13–14 Jahre	15–35	375–875	88–105	2.200–2.625
> 53	> 15 Jahre	20–40	500–1.000	60–120	1.500–3.000

# Metamizol Heumann Tropfen

Behandlung mit Metamizol Heumann Tropfen sofort abgebrochen werden und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sind anzuweisen, dass sie sofort den Arzt aufsuchen müssen, wenn während der Behandlung Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutbildungsstörung hindeuten (z. B. allgemeines Unwohlsein, Infektion, anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe).

## Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Die Gefahr möglicherweise schwerer anaphylaktoider Reaktionen auf Metamizol Heumann Tropfen ist deutlich erhöht für Patienten mit:

- Analgetika-Asthma-Syndrom oder Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemyt,
- Asthma bronchiale, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Rhinosinusitis und Nasenpolypen,
- chronischer Urtikaria,
- Intoleranz gegenüber Farbstoffen (z. B. Tartrazin) bzw. Konservierungsmitteln (z. B. Benzoate),
- Alkoholintoleranz. Solche Patienten reagieren schon auf geringe Mengen an alkoholischen Getränken mit Symptomen wie Niesen, tränenden Augen und starker Gesichtsrötung. Eine solche Alkoholintoleranz kann ein Hinweis auf ein bisher nicht diagnostiziertes Analgetika-Asthma-Syndrom sein.

Zu einem anaphylaktischen Schock kann es vorwiegend bei empfindlichen Patienten kommen. Daher ist besondere Vorsicht bei der Anwendung bei Patienten mit Asthma oder Atopie geboten.

## Schwere Hautreaktionen

Die lebensbedrohlichen Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) wurden bei der Anwendung von Metamizol berichtet. Falls sich Symptome oder Zeichen eines SJS oder einer TEN entwickeln (wie progressiver Hautausschlag, oft mit Blasen oder Läsionen der Schleimhaut) muss die Behandlung mit Metamizol Heumann Tropfen sofort abgebrochen werden und darf zu keiner Zeit neu eingeführt werden.

Patienten sollten auf die Zeichen und Symptome aufmerksam gemacht werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden, insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung.

## Hypotensive Reaktionen

Metamizol Heumann Tropfen können hypotensive Reaktionen auslösen (siehe auch unter Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen sind möglicherweise dosisabhängig. Die Gefahr solcher Reaktionen ist ebenfalls erhöht bei:

- Patienten mit vorher bestehender Hypotonie, Volumenmangel oder Dehydratation, instabilem Kreislauf oder beginnendem Kreislaufversagen (wie z. B. bei Patienten mit Herzinfarkt oder Polytrauma)
- Patienten mit hohem Fieber.

Deshalb ist eine sorgfältige Indikationsprüfung und eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich. Vorbeugende Maßnahmen (z. B. Kreislaufstabilisierung) können nötig sein, um das Risiko von hypotensiven Reaktionen zu reduzieren.

Metamizol Heumann Tropfen dürfen nur unter sorgfältiger Überwachung der hämodynamischen Parameter eingesetzt werden bei Patienten, bei denen eine Senkung des Blutdrucks auf jeden Fall vermieden werden muss, wie z. B. bei schwerer koronarer Herzkrankheit oder relevanten Stenosen der hirnversorgenden Gefäße.

Metamizol Heumann Tropfen sollten nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2).

Vor der Gabe von Metamizol Heumann Tropfen muss der Patient entsprechend befragt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktoide Reaktionen dürfen Metamizol Heumann Tropfen nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher Risiken gegen den erwarteten Nutzen eingesetzt werden. Werden Metamizol Heumann Tropfen in solchen Fällen gegeben, ist der Patient engmaschig ärztlich zu überwachen und Notfallbereitschaft sicherzustellen.

1 ml (20 Tropfen) enthält 1,5 mmol (35 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol-Natrium und Chlorpromazin kann eine schwere Hypothermie auftreten.

Metamizol-Natrium kann eine Abnahme des Ciclosporin-Plasmaspiegels bewirken. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Die zusätzliche Gabe von Metamizol zu Methotrexat kann die Hämatotoxizität von Methotrexat verstärken, insbesondere bei älteren Patienten. Diese Kombination sollte deshalb vermieden werden.

Für die Substanzklasse der Pyrazolone ist bekannt, dass es zu Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulantien, Captopril, Lithium, Methotrexat und Triamteren sowie Änderungen der Wirksamkeit von Antihypertensiva und Diuretika kommen kann. Inwieweit auch Metamizol-Natrium zu diesen Wechselwirkungen führt, ist nicht bekannt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Metamizol-Natrium bei Schwangeren vor. Metamizol-Natrium ist plazentagängig. In tierexperimentellen

Studien zeigte Metamizol-Natrium keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Da keine ausreichenden Erfahrungen für den Menschen vorliegen, sollten Metamizol Heumann Tropfen im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger medizinischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

Obwohl Metamizol-Natrium nur ein schwacher Hemmstoff der Prostaglandinsynthese ist, können die Möglichkeit eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus (Ductus Botalli) sowie von perinatalen Komplikationen bei Mutter und Kind infolge einer Thrombozytenaggregationshemmung nicht ausgeschlossen werden. Im 3. Trimenon sind Metamizol Heumann Tropfen daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Stillzeit

Die Metaboliten von Metamizol-Natrium gehen in die Muttermilch über. Daher darf während der Einnahme und für mindestens 48 Stunden nach der letzten Einnahme von Metamizol Heumann Tropfen nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Metamizol Heumann Tropfen können die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinflussen. Im empfohlenen Dosissbereich ist keine Beeinträchtigung des Konzentrations- und Reaktionsvermögens bekannt. Da für Metamizol-Natrium eine zentrale Wirkkomponente vermutet wird und sich bei Überdosierungen zentrale Nebenwirkungen einstellen können, sollte, zumindest im höheren Dosissbereich, die Möglichkeit einer Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden und auf das Bedienen von Maschinen, das Führen von Fahrzeugen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten verzichtet werden. Dies gilt besonders im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die wesentlichen Nebenwirkungen von Metamizol-Natrium beruhen auf Überempfindlichkeitsreaktionen. Die wichtigsten sind Schock und Agranulozytose. Diese Reaktionen treten selten bzw. sehr selten auf, sind aber lebensbedrohlich und können auch auftreten, wenn Metamizol-Natrium bei früheren Gelegenheiten ohne Komplikationen angewendet wurde.

## Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie

Sehr selten: Agranulozytose oder Thrombozytopenie  
 Nicht bekannt: Aplastische Anämie, Panzytopenie, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

Das Risiko einer Agranulozytose steigt, wenn Metamizol-Natrium länger als eine Woche angewendet wird.

Zu den typischen Anzeichen einer Agranulozytose gehören entzündliche Schleimhautveränderungen (z.B. im Mund-, Nasen-, Rachen- und Genital- oder Analbereich), Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Fieber sowie Schüttelfrost. Bei Patienten, die Antibiotika erhalten, können diese Zeichen allerdings minimal sein. Das Auftreten von Lymphknoten oder Milzschwellung ist gering oder fehlt ganz. Die Blutsenkung ist stark beschleunigt, die Granulozyten sind erheblich vermindert oder fehlen vollständig. Im Allgemeinen finden sich normale Werte für Hämoglobin, Erythrozyten und Thrombozyten.

Eine unerwartete Verschlechterung des Allgemeinbefindens kann ebenfalls ein Hinweis auf das Vorliegen einer Agranulozytose sein.

Für die Heilung ist das sofortige Absetzen entscheidend. Daher wird dringend empfohlen, bei Anzeichen einer Agranulozytose Metamizol Heumann Tropfen sofort abzusetzen und nicht erst die Ergebnisse der labor diagnostischen Untersuchungen abzuwarten.

Bei Auftreten einer Panzytopenie muss die Behandlung mit Metamizol Heumann Tropfen sofort abgebrochen werden und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert (s. Abschnitt 4.4).

## Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen  
 Sehr selten: Analgetika-induziertes Asthma-Syndrom. Bei Patienten mit Analgetika-Asthma-Syndrom manifestieren sich Unverträglichkeitsreaktionen typischerweise in Form von Asthmaanfällen.  
 Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock.

Solche Reaktionen können sich während der Injektion bzw. unmittelbar nach der Einnahme, aber auch Stunden später entwickeln. Sie treten allerdings überwiegend während der ersten Stunde nach Gabe auf.

Leichtere Reaktionen manifestieren sich typischerweise in Haut- und Schleimhautreaktionen (wie z.B. Juckreiz, Brennen, Rötung, Urtikaria, Schwellungen), Dyspnoe und – seltener – gastrointestinalen Beschwerden (wie z.B. Übelkeit, Dyspepsie, Erbrechen).

Solche leichteren Reaktionen können in schwerere Formen übergehen mit generalisierter Urtikaria, schweren Angioödem (auch im Larynxbereich), schwerem Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen, Blut-

druckabfall (manchmal auch mit vorausgehendem Blutdruckanstieg) und Kreislaufschock.

Daher sind Metamizol Heumann Tropfen bei Auftreten von Hautreaktionen sofort abzusetzen.

Bei den ersten Anzeichen eines Schockzustandes, wie z.B. kalter Schweiß, Schwindel, Benommenheit, Hautverfärbung, Beklemmungsgefühl in der Herzgegend, sind die erforderlichen Sofortmaßnahmen zu ergreifen.

## Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotensive Reaktionen während oder nach der Anwendung.

Diese hypotensiven Reaktionen sind möglicherweise pharmakologisch bedingt und nicht von anderen Zeichen einer anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Reaktion begleitet. Eine solche Reaktion kann zu einem schweren Blutdruckabfall führen. Schnelle intravenöse Injektion erhöht das Risiko einer solchen hypotensiven Reaktion.

Auch bei Hyperpyrexie kann es dosisabhängig zu einem kritischen Blutdruckabfall ohne weitere Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion kommen.

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Fixes Arzneimittel-exanthem.  
 Selten: Ausschlag (z.B. makulopapulöses Exanthem)  
 Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermale Nekrolyse (Behandlung abbrechen, s. Abschnitt 4.4)

## Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Sehr selten: Insbesondere bei Patienten mit Hypovolämie oder Vorerkrankungen der Nieren und Überdosierung kann es zu Nierenfunktionsstörungen mit Anurie oder Oligurie, Proteinurie und akuter interstitieller Nephritis kommen.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Über eine Rotfärbung des Urins ist berichtet worden, die auf dem harmlosen, in geringer Konzentration vorliegenden Metamizol-Metaboliten Rubazonsäure beruhen kann.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz,

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Im Rahmen akuter Überdosierungen wurden Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Abdominalbereich, eine Einschränkung der Nierenfunktion/akutes Nierenversagen (z.B. unter dem Bild einer interstitiellen Nephritis) und – seltener – zentralnervöse Symptome (Schwindel, Somnolenz, Koma, Krämpfe) und Blutdruckabfall bis hin zum Schock und Tachykardie beobachtet.

Nach sehr hohen Dosen kann die Ausscheidung von Rubazonsäure eine Rotverfärbung des Urins verursachen.

### Therapiemaßnahmen

Für Metamizol-Natrium ist kein spezifisches Antidot bekannt. Liegt die Einnahme von Metamizol-Natrium nur kurz zurück, kann versucht werden, die Aufnahme in den Körper durch Maßnahmen der primären Detoxifikation (z.B. Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (z.B. Aktivkohle) zu begrenzen. Der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) kann durch Hämodialyse, Hämofiltration, Hämo-perfusion oder Plasmafiltration eliminiert werden.

Die Behandlung der Intoxikation kann, ebenso wie die Prävention von schweren Komplikationen, allgemeine und spezielle intensivmedizinische Überwachung und Behandlung erforderlich machen.

## Sofortmaßnahmen bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Schock)

Bei den ersten Anzeichen (z.B. kutane Reaktionen wie Urtikaria und Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit) Metamizol-Gabe abbrechen. Neben gebräuchlichen Notfallmaßnahmen wie Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff, kann die Gabe von Sympathomimetika, Volumen oder Glukokortikoiden notwendig werden. Notfallmaßnahmen entsprechend der gültigen Richtlinien sind einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; andere Analgetika und Antipyretika; Pyrazolone  
 ATC-Code: N02BB02

### Wirkmechanismus

Metamizol-Natrium ist ein Pyrazolonderivat und hat analgetische, antipyretische und geringe antiphlogistische sowie spasmolytische Eigenschaften. Es besitzt unter den Pyrazolonderivaten die stärkste analgetische Wirkung. Wie bei anderen Analgetika ist der Wirkmechanismus im Einzelnen nicht bekannt. Unter anderem hemmt Metamizol-Natrium die Prostaglandinsynthese (PGE 1 und PGE 2) und reversibel die Thrombozytenaggregation. Es inhibiert die Cyclooxygenase und beeinflusst die Arachidonsäurewirkung. Gleichzeitig scheint eine zentrale

# Metamizol Heumann Tropfen

Wirkkomponente vorzuliegen. Diskutiert wird für die analgetische Wirkungskomponente auch eine Dämpfung der zentralen Schmerzperzeption durch Aktivierung von Neuronen im schmerzhemmenden System.

Die antipyretische Wirkung wird durch zentralen Angriff am hypothalamischen Wärmeregulationszentrum vermittelt, unterstützt durch eine vermehrte Wärmeabgabe über die Peripherie. Die exsudationshemmenden und gefäßverengenden Eigenschaften von Metamizol-Natrium sind die Grundlagen der antiphlogistischen Wirkung, die, zumindest teilweise, über eine Hemmung der endogenen Prostaglandinsynthese zustande kommen dürfte.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Metamizol-Natrium wird nach oraler Anwendung im Gastrointestinaltrakt schnell und praktisch vollständig resorbiert.

### Biotransformation

Metamizol-Natrium wird über eine nicht-enzymatische Hydrolyse rasch zu 4-Methylaminoantipyrin (MAA) gespalten. Die weitere Metabolisierung führt über das aktive 4-Aminoantipyrin (AA) zum 4-Acetylaminoantipyrin (AAA). Ein anderer Abbauweg führt durch unvollständige Oxydation von MAA zu 4-Formylaminoantipyrin (FAA). Nur 65–70% der applizierten Dosis lassen sich über diese Metaboliten nachweisen.

### Verteilung

Maximale Plasmakonzentrationen (bezogen auf alle Metaboliten) lassen sich nach ca. 30–90 Min. nachweisen. Nach oraler Anwendung von 1 g Metamizol-Natrium beträgt die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max}$  von MAA  $10,5 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$ , nach rektaler Anwendung von 1 g Metamizol-Natrium beträgt sie  $6,1 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$ . Die Bindung an Plasmaproteine beträgt für MAA 57,6%, für AA 47,9%, für FAA 17,8% und für AAA 14,2%.

### Elimination

Das pharmakokinetische Verhalten der Metaboliten scheint dosisabhängig zu sein. Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 90% renal mit dem Hauptmetaboliten AAA und 10% biliär mit einer Halbwertszeit von ca. 10 h. Im Alter erhöht sich die Eliminationshalbwertszeit von MAA von 2,6 h (12 Probanden, 21–30 Jahre) auf 4,5 h (9 Probanden, 73–90 Jahre).

Nach intramuskulärer Injektion zeigen die Metaboliten des Metamizol-Natrium ein vergleichbares Verhalten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Subchronische/Chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies durchgeführt. Ratten erhielten 6 Monate per os 100–900 mg Metamizol-Natrium/kg Körpergewicht. In der höchsten Dosis (900 mg/kg Körpergewicht) wurde nach 13 Wochen eine Vermehrung der Retikulozyten und der Heinz'schen Innenkörper beobachtet.

Hunde erhielten 6 Monate Metamizol-Natrium in Dosen von 30–600 mg/kg Körpergewicht. Dosisabhängig wurden ab 300 mg/kg Körpergewicht eine hämolytische Anämie sowie funktionelle Nieren- und Leberveränderungen beobachtet.

### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Mutagenität wurden für Metamizol widersprüchliche Ergebnisse erhalten.

Langzeituntersuchungen an Ratten ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential. In 2 von 3 Langzeituntersuchungen an der Maus wurde in hohen Dosen ein vermehrtes Auftreten von Leberzelladenomen beobachtet.

### Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben. Embryoletale Effekte wurden bei Kaninchen ab einer noch nicht maternaltoxischen täglichen Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht beobachtet. Bei Ratten traten embryoletale Wirkungen bei Dosen im maternaltoxischen Bereich auf. Tägliche Dosen oberhalb von 100 mg/kg Körpergewicht führten bei Ratten zu einer Verlängerung der Tragzeit und zu einer Beeinträchtigung des Geburtsvorgangs mit erhöhter Sterblichkeit von Mutter- und Jungtieren.

Fertilitätsprüfungen zeigten eine leicht verringerte Trächtigkeitsrate bei der Eltern- generation bei einer Dosis oberhalb von 250 mg/kg Körpergewicht und Tag. Die Fertilität der F1-Generation wurde nicht beeinträchtigt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Saccharin-Natrium  
Sucralose  
Himbeer-Aroma (enthält natürliche Aromastoffe, Aromastoffe, Aromazubereitungen, Propylenglycol (E1520), Triacetin (E1518), 3-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis, bestehend aus einer braunen Glasflasche (Typ III), einem Verschluss mit Tropfer aus LDPE und einem kindergesicherten Originalitätsschraubverschluss aus HDPE/Polypropylen.

Tropfbehältnisse mit 10 ml, 20 ml N 1, 50 ml N 2 oder 100 ml N 3 Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

### HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
E-Mail: [info@heumann.de](mailto:info@heumann.de)

### Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 89244.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. September 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt