

1. Bezeichnung des Arzneimittels**Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten****2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Tablette enthält 500 mg Phenazon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten sind weiße, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Akute Behandlung der Kopfschmerzen von Migräneanfällen mit und ohne Aura. Leichte bis mäßig starke Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Akute Behandlung der Kopfschmerzen von Migräneanfällen mit und ohne Aura**
Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahre nehmen für die Akutbehandlung der Kopfschmerzen von Migräneanfällen mit und ohne Aura 2 Tabletten (entsprechend 1000 mg Phenazon), evtl. mehrmals täglich in Abständen von 4 bis 8 Stunden, ein. Die maximale Tagesgesamtdosis soll 8 Tabletten nicht überschreiten.

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahre liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, um eine allgemeine Dosierungsempfehlung zur akuten Behandlung von Kopfschmerzen bei Migräneanfällen geben zu können.

Leichte bis mäßig starke Schmerzen

Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahre nehmen 1–2 Tabletten (entsprechend 500 mg–1000 mg Phenazon), evtl. mehrmals täglich in Abständen von 4 bis 8 Stunden, ein. Die maximale Tagesgesamtdosis soll 8 Tabletten nicht überschreiten.

Kinder von 12 bis 15 Jahren erhalten 1–2-mal täglich je eine Tablette (entsprechend je 500 mg Phenazon) im Abstand von 6–8 Stunden.

Die tägliche Gesamtdosis von 2 Tabletten soll dabei nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3–4 Tage oder in höheren Dosen angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Pyrazolon- und Pyrazolidin-Allergie,
- genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel,
- akute hepatische Porphyrie,
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Da für die Anwendung von Phenazon kein ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial für Säuglinge und Kinder bis 12 Jahren vorliegt, ist die Anwendung von Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten bei Kindern dieser Altersgruppe nicht angezeigt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Blutbildschäden in der Anamnese sollte das Blutbild überwacht werden.

Patienten mit bekannten Allergien oder allergisch bedingten Grunderkrankungen (z.B. Asthma bronchiale) können vermehrt zu Schockreaktionen neigen (plötzliches Kreislaufversagen).

Bei älteren Menschen sowie bei Patienten mit Lebererkrankungen ist aufgrund einer verlängerten Halbwertszeit die Dosis im unteren Dosierungsbereich zu wählen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer Therapie mit Warfarin führt die gleichzeitige Gabe von Phenazon zu einem beschleunigten Abbau von Warfarin mit der Folge einer Abschwächung der Blutgerinnungshemmung (verkürzte Thromboplastinzeit).

Bei gleichzeitiger längerfristiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer sogenannten Enzyminduktion in der Leber führen, wie z. B. Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin sowie Spironolacton oder Rifampicin kann die Wirkdauer von Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten verkürzt sein.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin und/oder Disulfiram sowie von Beta-Rezeptoren-Blockern, wie z.B. Propranolol, von Ca-Antagonisten wie Verapamil oder Diltiazem, Antiarrhythmika wie Amiodaron, orale Kontrazeptiva oder Ketoconazol – ferner bei Fieber ist die Elimination von Phenazon verlangsamt mit der Möglichkeit einer Kumulation.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine Erfahrungen mit der Anwendung von Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten in der Schwangerschaft vorliegen und der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, dürfen Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Phenazon muss, insbesondere im letzten Drittel der Schwangerschaft, mit einem erhöhten Risiko von Komplikationen für Mutter und Kind gerechnet werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**Gelegentlich:** Hautveränderungen mit Rötung und Juckreiz, Entzündungen, Hautausschläge mit verschiedenen Erscheinungsformen, Knötchen, Bläschen und Nesselsucht.**Selten:** Schwellungen mit Wasseransammlung, Entzündungen und Schwellungen der Schleimhäute, vor allem im Rachen, Hautausschläge bis hin zur Ablösung und Auflösung der Haut (fixe Exantheme, Urtikaria, in besonders seltenen Fällen: makulopapulöse Exantheme, Erythema multiforme, Erythema nodosum, angioneurotische Ödeme sowie toxische epidermale Nekrolyse).Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**Selten:** Schwere allergische Sofortreaktion mit Schocksymptomatik. Ein Schock ist ein sehr seltenes Ereignis. Er kann sofort oder bis zu einer Stunde nach Anwendung von Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten auftreten.

In Einzelfällen sind Blutbildveränderungen nach der Anwendung von Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten nicht auszuschließen. Bei Patienten mit Blutbildschäden in der Anamnese sollte das Blutbild überwacht werden.

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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**a) Symptome der Intoxikation**

Anzeichen einer Überdosierung sind Tremor, zerebrale Krämpfe, Sehstörungen, Hautausschläge und Koma. Die ersten klinischen Zeichen können bereits nach 10 Minuten, der Tod durch Herzstillstand kann nach 1 Stunde eintreten. Ein tödlicher Ausgang kann auch die Folge einer Atemlähmung sein.

b) Therapie von Intoxikationen

In der Therapie sollten die zerebralen Krämpfe antikonvulsiv (z.B. mit Diazepam) behandelt werden, dann die Giftentfernung vorgenommen sowie Maßnahmen zur Unterstützung von Kreislauf- und Atemfunktion eingeleitet werden. Forcierte Diurese oder Dialysebehandlung (Phenazon und seine Metabolite sind hämodialysabel) sind weitere sinnvolle Therapiemaßnahmen.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pyrazolon-Derivat; Analgetikum.
ATC-Code: N02BB01

Phenazon ist ein Pyrazolonderivat und hat analgetische, antipyretische und geringe antiphlogistische sowie spasmolytische Eigenschaften. Es besitzt unter den Pyrazolonderivaten eine mäßig starke analgetische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist – wie bei anderen Analgetika – im Einzelnen nicht bekannt. Unter anderem hemmt Phenazon die Prostaglandinsynthese (PGE₁ und PGE₂) und reversibel die Thrombozytenaggregation. Es inhibiert die Cyclooxygenase und beeinflusst die Arachidonsäurewirkung. Gleichzeitig scheint eine zentrale 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 gefäßabdichtenden Eigenschaften des Phenazon sind die Grundlagen der antiphlogistischen Wirkung, die – zumindest teilweise – über eine Hemmung der endogenen Prostaglandinsynthese zustande kommen dürfte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption von Phenazon im Gastrointestinaltrakt erfolgt rasch und vollständig. Die Bioverfügbarkeit beträgt 95–100 %. Nach Gabe von 1000 mg Phenazon wurden im Speichel maximale Konzentrationen von 17–33 µg/ml nach 60 Minuten ermittelt. Der Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurve im Plasma ist vergleichbar; für t_{max} wurden 1–2 Stunden angegeben. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 11–12 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Phenazon wird in der Leber zum größten Teil enzymatisch umgeformt zu inaktiven Metaboliten wie 4-Hydroxyphenazon, Norphenazon und 3-Hydroxymethylphenazon. Die Metabolite werden überwiegend als Konjugate der Glucuronsäure renal ausgeschieden; 75–85 % einer Einzeldosis lassen sich über die drei Hauptmetabolite innerhalb von 72 Stunden im Urin nachweisen, 92–99 % innerhalb von 5 Tagen; unverändertes Phenazon findet sich nur zu 3 % im Urin.

Bei älteren Menschen sowie bei Patienten mit akuten Lebererkrankungen ist die Plasmahalbwertszeit auf 17–20 Stunden ver-

längert, bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen auf rund 30 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**a) Akute Toxizität**

Die durchschnittliche Dosis letalis (LD₅₀) für oral verabreichtes Phenazon bei Katzen betrug 600–800 mg/kg KG. Die Dauer bis zur Vergiftung wurde mit 5–20 Stunden angegeben.

Für Mäuse betrug die letale Dosis bei oraler Phenazongabe 1,5–1,6 g/kg KG.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Eine Untersuchung über 12 Wochen an Ratten mit einer oralen Dosis von 280 mg/kg KG täglich, ergab Hinweise auf Leberveränderungen (Verfettung und reaktiv entzündliche Veränderungen) ohne Beeinträchtigung der Leberfunktion.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Phenazon zeigte in mehreren In-vivo- und In-vitro-Tests keine mutagene Wirkung. Nach Nitrierung des Phenazons konnte jedoch in vitro ein mutagenes Potential nachgewiesen werden.

Eine Kanzerogenitätsstudie an Ratten zeigte schwach positive Effekte im Nierenbereich. Somit kann eine tumorerzeugende Wirkung nicht sicher ausgeschlossen werden.

d) Reproduktionstoxizität

Phenazon wurde im Tierversuch nicht ausreichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Aus einem Versuch an Ratten liegen Hinweise auf eine embryonale Wirkung von Phenazon vor. Phenazon ist plazentagängig, die Konzentration in der Muttermilch entspricht der Serumkonzentration.

Mit der Anwendung von Phenazon in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen beim Menschen keine Erfahrungen vor, jedoch ist aufgrund des Wirkmechanismus von Phenazon, wie bei anderen Prostaglandin-Synthesehemmstoffen auch, mit einer Hemmung der Wehentätigkeit, vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus botalli sowie verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind zu rechnen.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Crospovidon Ph.Eur., mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid Ph.Eur., Magnesiumstearat [pflanzlich] Ph.Eur.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Licht geschützt lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückblisters aus Aluminiumfolie und PVC-Folie

10 Tabletten
20 Tabletten **N 1**
50 Tabletten **N 2**
100 Tabletten **N 3**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstraße 2
53783 Eitorf
Telefon: (02243) 87-0
Telefax: (02243) 87-175
E-Mail: Info@krewel-meuselbach.de

8. Zulassungsnummer

24197.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.04.1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14.06.2008

10. Stand der Information

April 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt