

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg  
Tabletten**Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**Jede Tablette enthält 500 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tabletten

**Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg  
Tabletten** sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- 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,****Art und Dauer der Anwendung**Die Dosierung richtet sich nach der Intensität der Schmerzen oder des Fiebers und der individuellen Empfindlichkeit, auf **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** zu reagieren.

Grundsätzlich sollte die niedrigste schmerz- und fieberkontrollierende Dosis gewählt werden.

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

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

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. Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) können bis zu 1.000 mg pro Einzeldosis einnehmen. Bei unzureichender Wirkung kann die jeweilige Einzeldosis, in Abhängigkeit von der Tagesmaximaldosis, bis zu 4-mal am Tag gegeben werden.

Die folgende Übersicht zeigt die jeweils empfohlene Einzeldosis und die tägliche Maximaldosis in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Alter:

Siehe Tabelle

**Ältere Patienten**Bei älteren Patienten sollte die Dosis vermindert werden, da die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von **Novamin-**

Alter (Körpergewicht)	Einzeldosis	Tagesmaximaldosis
4–9 Jahre (16–30 kg)	½ Tablette <b>Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten</b> (entsprechend 250 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat)	bis zu 2 Tabletten <b>Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten</b> (entsprechend bis zu 1000 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat)
10–14 Jahre (31–52 kg)	1 Tablette <b>Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten</b> (entsprechend 500 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat)	bis zu 4 Tabletten <b>Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten</b> (entsprechend bis zu 2000 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat)
Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre (> 53 kg)	1–2 Tabletten <b>Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten</b> (entsprechend 500–1000 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat)	bis zu 8 Tabletten <b>Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten</b> (entsprechend bis zu 4000 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat)

**sulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** 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 **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** verzögert sein kann.**Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion**

Da bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion die Eliminationsgeschwindigkeit vermindert ist, sollten mehrfache hohe Dosen vermieden werden. Bei nur kurzzeitiger Anwendung ist keine Dosisreduktion notwendig. Zur Langzeitanwendung liegen keine Erfahrungen vor.

**Art der Anwendung**Die Tabletten werden unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen. Bei längerfristiger Therapie mit **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich Differenzialblutbild erforderlich.**Dauer der Anwendung**

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

**4.3 Gegenanzeigen****Novaminsulfon-ratiopharm® Tabletten** dürfen nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine (z. B. Metamizol-, Propyphenazon-, Phenazon- oder Phenylbutazon-haltige Arzneimittel) (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben) oder einen der sonstigen Bestandteile
- bei 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 nicht narkotische Analgetika wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen reagieren,
- bei Störungen der Knochenmarkfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder

Erkrankungen des hämatopoetischen Systems

- bei genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolysegefahr)
- bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke)
- im letzten Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- bei Kindern unter 4 Jahren oder bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 16 kg

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung****Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** enthalten das Pyrazolon-Derivat Metamizol und bergen das seltene, aber lebensbedrohende Risiko des Schocks und der Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die auf Metamizol anaphylaktoide Reaktionen zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere nicht-narkotische Analgetika zu reagieren. Patienten, die auf Metamizol eine anaphylaktische oder andere immunologisch vermittelte Reaktion (z. B. Agranulozytose) zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere Pyrazolone und Pyrazolidine zu reagieren.

Wenn Zeichen einer Agranulozytose oder Thrombozytopenie auftreten, muss die Einnahme von **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** abgebrochen und das Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) kontrolliert werden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden bis die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vorliegen.Die Gefahr möglicherweise schwerer anaphylaktoider Reaktionen auf **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** ist deutlich erhöht für Patienten mit:

- Analgetika-Asthma-Syndrom oder Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp (siehe Abschnitt 4.3)
- Asthma bronchiale, insbesondere 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, Augentränen und starker Gesichtsrötung. Eine solche Alkoholintoleranz kann ein Hinweis auf ein bisher nicht diagnostiziertes Analgetika-Asthma-Syndrom sein.

**Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** können hypotensive Reaktionen auslösen (siehe 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 sind sorgfältige Indikationsprüfung und engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich. Vorbeugende Maßnahmen (z. B. Kreislaufstabilisierung) können nötig sein, um das Risiko von hypotensiven Reaktionen zu reduzieren.

**Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** 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. schwere koronare Herzkrankheit oder relevante Stenosen der Hirn versorgenden Gefäße.

**Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** 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 **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** muss der Patient entsprechend befragt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktoide Reaktionen darf **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher Risiken gegen den erwarteten Nutzen eingesetzt werden. Wird **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** in solchen Fällen gegeben, ist der Patient engmaschig ärztlich zu überwachen und Notfallbereitschaft sicherzustellen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** und Chlorpromazin kann eine schwere Hypothermie auftreten.

Metamizol kann eine Abnahme des Ciclosporin-Plasmaspiegels bewirken. Dieser muss daher überwacht werden, wenn gleichzeitig **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** angewendet wird.

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 zu diesen Wechselwirkungen führt, ist nicht bekannt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Metamizol bei Schwangeren vor. Metamizol ist plazentagängig. In tierexperimentellen Studien zeigte Metamizol keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Da keine hinreichenden Erfahrungen für den Menschen vorliegen, sollte Metamizol im ersten Trimenon nicht und im zweiten Trimenon nur nach strenger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen/angewendet werden.

Obwohl Metamizol ein nur schwacher Prostaglandinsynthese-Hemmer ist, können die Möglichkeit eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus (Botalli) sowie perinatale Komplikationen infolge einer Reduktion der kindlichen und mütterlichen Thrombozytenaggregabilität nicht ausgeschlossen werden. Metamizol ist daher während des letzten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die Metaboliten von Metamizol werden in die Muttermilch ausgeschieden. Daher darf während der Einnahme/Anwendung und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Einnahme/Anwendung von Metamizol nicht gestillt werden.

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

**Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** können die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinflussen.

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<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 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 bei früheren Anlässen ohne Komplikationen angewendet wurde.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten kommt es zu Leukopenie und sehr selten zu Agranulozytose oder Thrombozytopenie. Diese Reaktionen sind vermutlich immunologisch bedingt. Sie können auch auftreten, wenn Metamizol bei früheren Gelegenheiten ohne Komplikationen angewendet wurde.

Das Risiko einer Agranulozytose steigt, wenn Metamizol 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, hohes 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 Allgemeinzustands kann Hinweis auf das Vorliegen einer Agranulozytose sein.

Für die Heilung ist das sofortige Absetzen entscheidend. Daher wird dringend empfohlen, bei Anzeichen einer Agranulozytose **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** sofort abzusetzen und nicht erst die Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchungen abzuwarten, wenn es zu einer unerwarteten Verschlechterung des Allgemeinzustands kommt, das Fieber nicht abklingt oder neu auftritt oder schmerzhafte Schleimhautveränderungen besonders im Mund-, Nasen- und Rachenraum auftreten.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Selten kommt es zu anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen, die sehr selten schwer und lebensbedrohlich verlaufen. Solche Reaktionen auf Arzneimittel können sich während der Injektion oder unmittelbar nach der Anwendung, aber auch Stunden später entwickeln; sie treten allerdings überwiegend während der ersten Stunde nach Anwendung auf.

Leichtere Reaktionen manifestieren sich typischerweise in Haut- und Schleimhautreaktionen (wie z. B. Juckreiz, Brennen, Rötung, Urtikaria, Schwellungen), Dyspnoe und – seltener – gastrointestinales 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, Blutdruckabfall (manchmal auch mit vorausgehendem Blutdruckanstieg) und Kreislaufschock. Bei Patienten mit Analgetika-Asthma-Syndrom manifestieren sich Unverträglichkeitsreaktionen typischerweise in Form von Asthmaanfällen.

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

Während oder nach der Anwendung kommt es selten zu hypotensiven Reaktionen, die möglicherweise pharmakologisch bedingt und nicht von anderen Zeichen einer anaphylaktoiden bzw. anaphylaktischen Reaktion begleitet sind. Eine solche Reaktion führt nur selten zu einem schweren Blutdruckabfall. 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

Es kann in gelegentlichen Fällen zu einem fixen Arzneimittalexanthem oder anderen Exanthemen (Rash), in seltenen Fällen zu makulopapulösen Exanthemen sowie in Einzelfällen zu einem Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom kommen.

Daher sind **Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten** bei Auftreten von Hautreaktionen sofort abzusetzen.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten – insbesondere bei Hypovolämie, Vorerkrankungen der Nieren und Überdosierung – kann es zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion mit sehr selten auftretender Anurie oder Oligurie, Proteinurie und interstitieller Nephritis kommen.

#### 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](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 ist kein spezifisches Antidot bekannt. Liegt die Einnahme von Metamizol nur kurz zurück, kann versucht werden, die Aufnahme in den Körper durch resorp-

tionsmindernde 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) Injektion abbrechen. Kanüle in der Vene belassen oder einen venösen Zugang schaffen. Neben gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff kann die Gabe von Sympathomimetika, Volumen oder Glukokortikoiden notwendig werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Metamizol ist ein Pyrazolonderivat und hat analgetische, antipyretische und geringe antiphlogistische sowie spasmolytische Eigenschaften. Es besitzt unter den Pyrazolonderivaten die stärkste analgetische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist – wie bei anderen Analgetika – im Einzelnen nicht bekannt. Einige Untersuchungsergebnisse zeigen, dass Metamizol und der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) vermutlich sowohl einen zentralen als auch einen peripheren Wirkungsmechanismus haben.

Unter anderem hemmt Metamizol 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 Metamizol sind die Grundlagen der antiphlogistischen Wirkung, die – zumindest teilweise – über eine Hemmung der endogenen Prostaglandinsynthese zustande kommen dürfte.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metamizol wird nach oraler Anwendung im Gastrointestinaltrakt schnell und praktisch vollständig resorbiert und über eine nicht-enzymatische Hydrolyse rasch zum pharmakologisch wirksamen 4-Methylaminoan-

tipyrin (MAA) gespalten. Die Bioverfügbarkeit von MAA liegt bei ca. 90 % und ist nach oraler Gabe etwas höher als nach parenteraler Gabe. Die gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten hat keinen relevanten Einfluss auf die Kinetik von Metamizol.

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.

Die klinische Wirksamkeit beruht hauptsächlich auf MAA, zu einem gewissen Ausmaß auch auf dem Metaboliten 4-Aminoantipyrin (AA). Die AUC-Werte für AA bilden ca. 25 % der AUC-Werte für MAA. Die Metaboliten 4-N-Acetylaminoantipyrin (AAA) und 4-N-Formylaminoantipyrin (FAA) sind anscheinend pharmakologisch inaktiv.

Zu beachten ist, dass alle Metaboliten eine nicht lineare Pharmakokinetik besitzen. Eine klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht bekannt. Bei einer Kurzzeitbehandlung ist die Akkumulation der Metaboliten von geringer Bedeutung.

Metamizol ist plazentagängig. Die Metaboliten von Metamizol werden in die Muttermilch ausgeschieden.

Maximale Plasmakonzentrationen (bezogen auf alle Metaboliten) lassen sich nach ca. 30–90 min nachweisen. Nach oraler Anwendung von 1 g Metamizol beträgt die maximale Plasmakonzentration  $C_{max}$  von MAA  $10,5 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$ , nach rektaler Anwendung von 1 g Metamizol 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 %.

Das pharmakokinetische Verhalten der Metaboliten scheint dosisabhängig unterschiedlich 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 intravenöser Applikation beträgt die Plasmahalbwertszeit für Metamizol ca. 14 Minuten. Etwa 96 % einer radioaktiv markierten Dosis werden nach intravenöser Gabe im Urin und etwa 6 % in den Faeces wiedergefunden. Nach einer oralen Einzeldosis konnten 85 % der im Urin ausgeschiedenen Metaboliten identifiziert werden. Davon waren  $3 \pm 1 \%$  MAA,  $6 \pm 3 \%$  AA,  $26 \pm 8 \%$  AAA und  $23 \pm 4 \%$  FAA. Die renale Clearance nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Metamizol betrug für MAA  $5 \pm 2$ , für AA  $38 \pm 13$ , für AAA  $61 \pm 8$  und für FAA  $49 \pm 5 \text{ ml/min}$ . Die zugehörigen Plasmahalbwertszeiten waren  $2,7 \pm 0,5$  Stunden für MAA,  $3,7 \pm 1,3$  Stunden für AA,  $9,5 \pm 1,5$  Stunden für AAA und  $11,2 \pm 1,5$  Stunden für FAA.

Bei der Behandlung älterer Patienten erhöht sich die AUC auf das 2- bis 3-Fache. Nach oraler Einzelgabe stieg bei Patienten mit Leberzirrhose die Halbwertszeit von MAA und FAA etwa auf das 3-Fache, während die Halbwertszeit von AA und AAA



nicht in demselben Maß anstieg. Bei diesen Patienten sollten hohe Dosen vermieden werden.

Die verfügbaren Daten von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen eine verminderte Eliminationsgeschwindigkeit für einige Metaboliten (AAA und FAA). Deshalb sollten bei diesen Patienten hohe Dosen vermieden werden.

Nach intramuskulärer Injektion zeigen die Metaboliten des Metamizols ein vergleichbares Verhalten.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies vor.

Ratten erhielten 6 Monate per os 100–900 mg Metamizol/kg KG. In der höchsten Dosis (900 mg/kg KG) wurde nach 13 Wochen eine Vermehrung der Retikulozyten und der Heinz'schen Innenkörper beobachtet.

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

Zum mutagenen Potenzial von Metamizol liegen aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse in den gleichen Testsystemen vor.

In Langzeituntersuchungen an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial. In zwei von drei Langzeituntersuchungen an der Maus wurden in hohen Dosen vermehrt Leberzelladenome beobachtet.

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 KG beobachtet. Bei Ratten traten embryoletale Wirkungen bei Dosen im maternaltoxischen Bereich auf. Tägliche Dosen oberhalb von 100 mg/kg KG 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 Elterngeneration bei einer Dosis oberhalb von 250 mg/kg KG und Tag. Die Fertilität der F1-Generation wurde nicht beeinträchtigt.

Die Metaboliten von Metamizol gehen in die Muttermilch über. Es liegen keine Erfahrungen über deren Auswirkungen auf den Säugling vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 8000, Copovidon, Crospovidon, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Tabletten  
Packung mit 20 Tabletten  
Packung mit 30 Tabletten  
Packung mit 50 Tabletten  
Packung mit 100 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

16494.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28.02.1994

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
29.09.2005

### 10. STAND DER INFORMATION

August 2014

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt