

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Tablette enthält etwa 35,5 mg Natrium (entsprechend 1,423 mmol Natrium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Tabletten. Auf einer Seite glatt und mit einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Durchmesser: 12 mm, Dicke: 7 mm

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metamizol AbZ ist angezeigt für Erwachsene und Kinder älter als 10 Jahre zur Behandlung von

- akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- krampfartigem Leibschmerz (Koliken)
- Schmerzen bei Krebsleiden (Tumorschmerzen)
- sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit eine andere Behandlung nicht in Frage kommt
- hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Intensität der Schmerzen oder des Fiebers und der individuellen Empfindlichkeit, auf *Metamizol AbZ* zu reagieren.

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

Erwachsene

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 folgenden Dosierungstabellen enthalten die empfohlenen Einzeldosen und maximalen Tagesdosen.

Dosierungstabelle für *Metamizol AbZ*:

Alter (Körpergewicht)	Einzeldosis	Tagesmaximaldosis
10-14 Jahre (32–53 kg)	500 mg Metamizol-Natrium 1 H ₂ O	bis zu 2.000 mg Metamizol-Natrium 1 H ₂ O
Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre (> 53 kg)	500–1.000 mg Metamizol-Natrium 1 H ₂ O	bis zu 4.000 mg Metamizol-Natrium 1 H ₂ O

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Bei längerfristiger Therapie mit *Metamizol AbZ* sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich Differenzialblutbild erforderlich.

Ältere Patienten

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

Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und/oder eingeschränkter Kreatininclearance

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und eingeschränkter Kreatininclearance sollte die Dosis vermindert werden, da die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von *Metamizol AbZ* 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.

Bei Fieber ist für Kinder eine Dosis von 10 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O pro Kilogramm Körpergewicht im Allgemeinen ausreichend.

30 bis 60 Minuten nach oraler 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 H₂O pro kg Körpergewicht gegeben werden.

Metamizol AbZ sollte nicht von Kindern unter 10 Jahren eingenommen werden. (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten werden unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Metamizol AbZ darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Metamizol oder andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben) oder einen der sonstigen Bestandteile von *Metamizol AbZ*
- bei Patienten mit bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angio-

ödemtyp, 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 Knochenmarksfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- bei genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr)
- bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke)
- im dritten Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- bei Kindern unter 10 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metamizol AbZ enthält das Pyrazolon-Derivat Metamizol und beinhaltet die seltenen, aber lebensbedrohlichen Risiken des Schocks und der Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die auf *Metamizol AbZ* anaphylaktoide Reaktionen zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere nicht-narkotische Analgetika zu reagieren.

Patienten, die auf *Metamizol AbZ* 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 Anwendung von *Metamizol AbZ* sofort 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 *Metamizol AbZ* 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 (siehe Abschnitt 4.3).

Metamizol AbZ kann hypotensive Reaktionen auslösen (siehe auch unter 4.8 „Nebenwirkungen“). Diese Reaktionen sind möglicherweise dosisabhängig. Hiermit ist bei parenteraler Gabe eher zu rechnen als

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

bei enteraler. Die Gefahr solcher Reaktionen ist ebenfalls erhöht bei:

- Patienten mit z. B. 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.

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, darf **Metamizol AbZ** nur unter sorgfältiger Überwachung der hämodynamischen Parameter eingesetzt werden.

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2) sollte **Metamizol AbZ** nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden.

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

Eine Tablette enthält 1,423 mmol (32,7 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metamizol kann eine Abnahme der Ciclosporin-Serumspiegel bewirken. Diese müssen daher überwacht werden, wenn gleichzeitig **Metamizol AbZ** angewendet wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Metamizol AbZ** und Chlorpromazin kann eine schwere Hypothermie auftreten.

Für die Substanzklasse der Pyrazolone ist bekannt, dass es zu Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulanzen, 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von **Metamizol AbZ** bei Schwangeren vor. Metamizol ist plazentagängig. In tierexperimentellen Studien zeigte Metamizol keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Da keine hinreichenden Erfahrungen für den Menschen vorliegen, sollte

Metamizol AbZ im ersten und zweiten Trimenon nur angewendet werden, wenn dies eindeutig notwendig ist.

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 AbZ** ist daher während des letzten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Die Metaboliten von Metamizol werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss daher vermieden werden während der Einnahme/Anwendung und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Einnahme/Anwendung von **Metamizol AbZ** zu stillen.

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

Im empfohlenen Dosisbereich ist keine Beeinträchtigung des Konzentrations- und Reaktionsvermögens bekannt. Vorsichtshalber sollte aber, zumindest bei höheren Dosierungen, 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Im Wesentlichen werden die Nebenwirkungen von Metamizol durch Überempfindlichkeitsreaktionen ausgelöst. Die bedeutendsten sind Schock und Agranulozytose. Diese Reaktionen treten selten oder sehr selten auf, sind aber lebensbedrohlich. Sie können auch dann auftreten, wenn Metamizol zu einem früheren Zeitpunkt komplikationslos vertragen wurde.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie

Sehr selten: Agranulozytose oder Thrombozytopenie

Sie können auch auftreten, wenn Metamizol bei früheren Gelegenheiten ohne Komplikationen gegeben wurde.

Das Risiko einer Agranulozytose erhöht sich, wenn **Metamizol AbZ** länger als eine Woche eingenommen wird.

Die Agranulozytose äußert sich in hohem Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen,

Schluckbeschwerden sowie entzündlichen Schleimhautveränderungen im Mund-, Nasen-, Rachen- und Genital- oder Analbereich. Bei Patienten, die Antibiotika erhalten, können diese Zeichen allerdings minimal sein. Lymphknoten- oder Milzschwellung ist gering oder fehlt ganz. Die Blutsenkung ist stark beschleunigt, die Granulozyten sind erheblich vermindert oder fehlen vollständig. Im Allgemeinen, aber nicht immer, finden sich normale Werte für Hämoglobin, Erythrozyten und Thrombozyten.

Eine unerwartete Verschlechterung des Allgemeinzustandes kann ein Anzeichen für eine Agranulozytose sein.

Für die Erholung ist das sofortige Absetzen entscheidend. Daher wird dringend empfohlen, **Metamizol AbZ** sofort abzusetzen und nicht erst die Ergebnisse der labor diagnostischen Untersuchungen abzuwarten, wenn Anzeichen einer Agranulozytose auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische oder anaphylaktische Reaktionen

Sehr selten: schwere und lebensbedrohliche anaphylaktische oder anaphylaktische Reaktionen

Solche Reaktionen können sich während der Injektion bzw. unmittelbar nach der Anwendung, 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 in gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Übelkeit, Verdauungsbeschwerden, 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 Schock.

Bei Patienten mit Analgetika-Asthma-Syndrom manifestieren sich Unverträglichkeitsreaktionen typischerweise in Form von Asthmaanfällen.

Bei den ersten Anzeichen eines Schocks, wie z. B. kaltem Schweiß, Schwindelgefühl, Benommenheit, Blässe, Herzbeschwerden, sind geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotensive Reaktionen während oder nach der Anwendung; diese können pharmakologisch bedingt und nicht von anderen Zeichen einer anaphylaktischen bzw. anaphylaktischen Reaktion begleitet sein. Eine solche Reaktion führt nur selten bis zu einem schweren Blutdruckabfall. Schnelle intravenöse Injektion erhöht das Risiko einer hypotensiven Reaktion.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Fixes Arzneimittellexanthem oder andere Exantheme (Ausschlag), in Einzelfällen können Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom auftreten.

Daher ist **Metamizol AbZ** bei Auftreten von Hautreaktionen sofort abzusetzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: insbesondere bei Patienten mit Hypovolämie oder bereits bestehender Nierenerkrankung und als Folge von Überdosierung kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, mit Oligo- oder Anurie, Proteinurie, bzw. 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 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 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pyrazolon-Derivat
 Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Analgetika und Antipyretika, Pyrazolone
 ATC-Code: N02BB02

Metamizol ist ein Pyrazolon-Derivat und hat analgetische, antipyretische und spasmolytische Eigenschaften. Der Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Einige Untersuchungsergebnisse zeigen, dass Metamizol und der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) vermutlich sowohl einen zentralen als auch einen peripheren Wirkungsmechanismus haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metamizol wird nach oraler Applikation vollständig zum pharmakologisch wirksamen 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA) hydrolysiert. 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 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.

Die Plasmaproteinbindung beträgt für MAA 58 %, für AA 48 %, für FAA 18 % und für AAA 14 %.

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 ± 2 , für AA 38 ± 13 , für AAA 61 ± 8 und für FAA 49 ± 5 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.

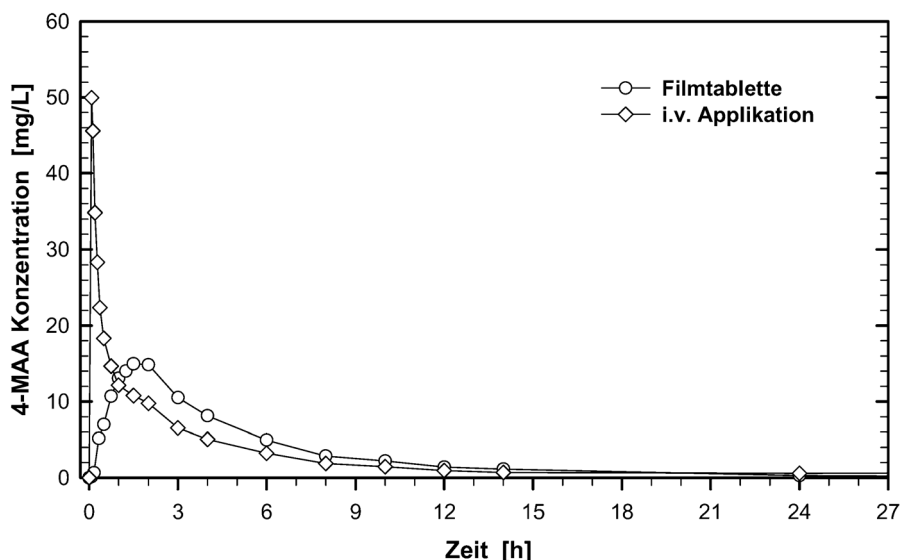
Bioverfügbarkeit

Eine vom Originator im Jahre 1987 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung der Filmtablette an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (i.v. Applikation in 2 Minuten) für 4-MAA:

	Film-tablette (1 g)	i.v. Appli- kation (1 g)
maximale Plasma-konzentration (C_{max}) [mg/l]	$17,3 \pm 7,54$	$56,5 \pm 12,2$
Zeitpunkt der maximalen Plasma-konzentration (t_{max}) [h]	$1,42 \pm 0,54$	Ende der Injektion
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [mg h/l]	$80,9 \pm 34,1$	$71,2 \pm 13,7$

(Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

Die absolute Bioverfügbarkeit der Filmtablette gemessen an der AUC für die 4-MAA Plasmakonzentrationen beträgt 93 %.

Siehe Abbildung auf Seite 3

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 bis 900 mg Metamizol pro kg Körpergewicht (KG). In der höchsten Dosis (900 mg pro 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 bis 600 mg pro kg KG. Dosisabhängig wurden ab 300 mg pro kg KG eine hämolytische Anämie sowie funktionelle Nieren- und Leberveränderungen beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Hyprolose
Crospovidon (Typ A)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen
Packungsgrößen: 10, 20, 30 und 50 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

78154.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt