

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Novaminsulfon-ratiopharm® 1 g/2 ml Injektionslösung
Novaminsulfon-ratiopharm® 2,5 g/5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O.

Novaminsulfon-ratiopharm® 1 g/2 ml Injektionslösung

Jede Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 1 g Metamizol-Natrium 1 H₂O.

Novaminsulfon-ratiopharm® 2,5 g/5 ml Injektionslösung

Jede Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 2,5 g Metamizol-Natrium 1 H₂O.

Sonstiger Bestandteil: Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, fast farblose Lösung.

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

Die parenterale Anwendung ist nur indiziert, sofern eine enterale Applikation nicht in Frage kommt.

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 Metamizol 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 H₂O 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 8–16 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O 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.

Säuglinge ab einem Alter von 3 Monaten bis zu 1 Jahr erhalten *Novaminsulfon-ratiopharm® Injektionslösung* ausschließlich intramuskulär.

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

Alter (Körpergewicht)	Einzeldosis [in ml]	entsprechende Wirkstoffmenge [in mg]
3–11 Monate (5–8 kg)	0,1–0,2 nur i.m.	50–100
1–3 Jahre (9–15 kg)	0,2–0,5	100–250
4–6 Jahre (16–23 kg)	0,3–0,8	150–400
7–9 Jahre (24–30 kg)	0,4–1	200–500
10–12 Jahre (31–45 kg)	0,5–1	250–500
13–14 Jahre (46–53 kg)	0,8–1,8	400–900
Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre (> 53 kg)	1–2*)	500–1000*)

*) Bei Bedarf kann die Einzeldosis auf 5 ml (entsprechend 2500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O) erhöht werden; eine Tagesdosis von 10 ml (entsprechend 5000 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O) soll allerdings nicht überschritten werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis vermindert werden, da die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von Novaminsulfon-ratiopharm® Injektionslösung 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® Injektionslösung 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

Metamizol wird intravenös oder intramuskulär – bei Säuglingen (3–11 Monate) ausschließlich intramuskulär – injiziert. Die intramuskuläre Injektion sollte stets mit körperwarmer Lösung vorgenommen werden. Metamizol kann mit 5%iger Glucose-, 0,9%iger Kochsalz- oder Ringer-Lactat-Lösung gemischt bzw. verdünnt werden. Da solche Mischungen allerdings nur begrenzt stabil sind, müssen sie sofort infundiert werden.

Wegen der Möglichkeit von Inkompatibilitäten wird empfohlen, *Novaminsulfon-ratiopharm® Injektionslösung* nicht zusammen mit anderen Medikamenten zu injizieren oder zu infundieren.

Sicherheitsvorkehrungen bei der Injektion
Eine Einzeldosis von mehr als 2 ml Injektionslösung (entsprechend 1000 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O) bedarf einer besonders sorgfältigen Indikationsstellung, da der Verdacht besteht, dass der nicht allergisch bedingte kritische Blutdruckabfall von der Dosis abhängt.

Die parenterale Gabe von Metamizol muss beim liegenden Patienten und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen. Um die Gefahr einer hypotensiven Reaktion zu minimieren und um sicherzustellen, dass die Injektion bei den ersten Zeichen einer anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Reaktion abgebrochen werden kann, darf die intravenöse Injektion nur sehr langsam erfolgen, d.h. nicht schneller als 1 ml (entsprechend 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O) pro Minute.

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Novaminsulfon-ratiopharm® Injektionslösung darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine (z.B. Metamizol, Propyphenazon, Phenazon, oder Phenylbutazon) (dies schließt auch Patienten ein, die z.B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben) oder gegen 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 Knochenmarksfunktion (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)
- bei bestehender Hypotonie und instabiler Kreislauftsituation
- im letzten Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Sicherheit der Anwendung vorliegt
- bei Säuglingen (ab 3 Monaten bis 1 Jahr) als intravenöse Injektion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Novaminsulfon-ratiopharm® Injektionslösung enthält das Pyrazolon-Derivat Metamizol und birgt 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 Anwendung von **Novaminsulfon-ratiopharm® Injektionslösung** abgebrochen und das Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) kontrolliert werden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vorliegen.

Bei der Wahl der Applikationsweise ist zu bedenken, dass die parenterale Gabe von Metamizol mit einem höheren Risiko anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen verbunden ist.

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

- Analgetika-Asthma-Syndrom oder Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-/Angio-ödem-Typ (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.

Metamizol kann hypotensive Reaktionen auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen sind möglicherweise dosisabhängig. Hiermit ist bei parenteraler Gabe eher zu rechnen als bei enteraler. Die Gefahr solcher Reaktionen ist ebenfalls erhöht bei:

- zu schneller intravenöser Injektion (siehe Abschnitt 4.2)
- 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.

Metamizol darf 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 bei relevanten Stenosen der hirnversorgenden Gefäße.

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

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

Novaminsulfon-ratiopharm® 1 g/2 ml Injektionslösung

Eine Ampulle enthält 2,8 mmol (65 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natrium-/kochsalzreicher) Diät.

Novaminsulfon-ratiopharm® 2,5 g/5 ml Injektionslösung

Eine Ampulle enthält 7,1 mmol (163 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natrium-/kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Metamizol kann eine Abnahme des Ciclosporin-Plasmaspiegels bewirken. Dieser muss daher überwacht werden, wenn gleichzeitig **Novaminsulfon-ratiopharm® Injektionslösung** 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 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® Injektionslösung kann die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Im empfohlenen Dosissbereich 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 Dosissbereich, die Möglichkeit einer Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden und auf das Bedienen von Maschinen, Führen von Fahrzeugen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten verzichtet werden. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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

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® Injektionslösung** sofort abzusetzen und nicht erst die Ergebnisse der labor diagnostischen 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 anaphylaktischen 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 Kreislaufchock. 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 anaphylaktischen 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 Arzneimittellexanthem oder anderen Exanthemen (Rash), in seltenen Fällen zu makulopapulösen Exanthemen sowie in Einzelfällen zu einem Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom kommen.

Daher ist **Novaminsulfon-ratiopharm® Injektionslösung** bei Auftreten von Hautreaktionen sofort abzusetzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Lokale Reaktionen

Nicht bekannt: Bei Injektionen können Schmerzen an der Einstichstelle und lokale Reaktionen, sehr selten bis hin zu Phlebitiden, auftreten.

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. 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 (PGE 1 und PGE 2) 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-Methylaminoantipyrin (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.

Nach intravenöser Applikation beträgt die Plasmahalbwertszeit für Metamizol ca. 14 min. Etwa 96 % einer radioaktiv markierten Dosis werden nach intravenöser Gabe im Urin und etwa 6 % in den Faeces (Halbwertszeit 10 h) wieder gefunden. 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 $38 \pm 1\%$, für AAA $61 \pm 8\%$ und für FAA $49 \pm 5\%$ 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.

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

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).

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 3fache, 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.

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 maternal toxischen 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 F_1 -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

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen der Möglichkeit von Inkompatibilitäten wird empfohlen, die Injektionslösung nicht mit anderen Therapeutika gemischt zu injizieren oder zu infundieren (zur Mischbarkeit mit Infusionslösungen (siehe Abschnitt 4.2)).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen

Packung mit 10 Ampullen

Großpackung mit 50 Ampullen*

* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Novaminsulfon-ratiopharm® 1 g/2 ml Injektionslösung

16543.00.00

Novaminsulfon-ratiopharm® 2,5 g/5 ml Injektionslösung

16543.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. Februar 1994

Datum der Verlängerung der Zulassung:

29. September 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt