

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält etwa 32,78 mg Natrium.

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: ca. 7 mm

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

Metamizol AbZ ist angezeigt für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre zur Behandlung von

- akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Koliken
- Tumorschmerzen
- sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind
- hohem 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 AbZ* zu reagieren. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass die niedrigste schmerz- und fieberkontrollierende Dosis gewählt wird.

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) können bis zu 1000 mg Metamizol pro Einzeldosis einnehmen, und dies bis zu 4-mal am Tag in Abständen von 6–8 Stunden, entsprechend einer Tagesmaximaldosis von 4000 mg.

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

Die folgende Tabelle enthält die empfohlenen Einzeldosen und maximalen Tagesdosen in Abhängigkeit von Gewicht oder Alter:

Körpergewicht/Alter		Einzeldosis		Tagesmaximaldosis	
kg	Alter	Tabletten	mg	Tabletten	mg
> 53	≥ 15 Jahre	1–2	500–1000	8	4000

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.

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten



Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten, Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance

Bei älteren Patienten, Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance sollte die Dosis vermindert werden, da die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von Metamizol 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 von Metamizol bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von *Metamizol AbZ* bei Kindern unter 15 Jahren wird aufgrund des festen Gehalts von 500 mg Metamizol pro Tablette nicht empfohlen. Andere Darreichungsformen/Stärken sind verfügbar, die eine angemessene Dosierung bei kleineren Kindern ermöglichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Pyrazolone oder Pyrazolidine, z. B. Arzneimittel, die Metamizol, 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 (z. B. Urtikaria, Rhinitis, Angioödem) auf Salicylate, Paracetamol oder andere nicht-narkotische Analgetika, wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen reagieren
- Störungen der Knochenmarkfunktion (z. B. nach Behandlung mit zytostatischen Arzneimitteln) oder Blutbildungsstörungen
- genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolyserisiko)
- akuter intermittierender hepatischer Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke)
- drittes Trimenon der Schwangerschaft
- Kinder unter 15 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metamizol AbZ enthält das Pyrazolon-Derivat Metamizol und ist assoziiert mit dem seltenen, aber lebensbedrohlichen Risiko 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.

Patienten, die auf andere Pyrazolone, Pyrazolidine oder andere nicht narkotische Analgetika eine anaphylaktische oder andere immunologisch vermittelte Reaktion zeigen, besitzen ebenfalls ein hohes Risiko, entsprechend auf Metamizol zu reagieren.

Agranulozytose

Sobald Anzeichen einer Neutropenie auftreten (< 1.500 Neutrophile/mm³) muss die Behandlung sofort abgebrochen und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert.

Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten der folgenden Anzeichen und Symptome die Anwendung dieses Arzneimittels sofort abzubrechen und einen Arzt aufzusuchen: unerwartete Verschlechterung des Allgemeinbefindens (wie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden), nicht abklingendes oder neu auftretendes Fieber sowie schmerzhafte Schleimhautveränderungen, besonders im Mund-, Nasen- und Rachenraum oder im Genital- oder Analbereich. Die Anwendung von Metamizol muss sofort abgebrochen und das Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) kontrolliert werden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.8).

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten



Thrombozytopenie

Wenn Anzeichen einer Thrombozytopenie wie eine verstärkte Blutungsneigung und Petechien auf der Haut und den Schleimhäuten (siehe Abschnitt 4.8) auftreten, muss sofort die Anwendung von Metamizol 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 Behandlung sofort abgebrochen werden und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert hat (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort den Arzt aufsuchen sollten, wenn während der Behandlung Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. allgemeines Unwohlsein, Infektion, anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

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

Das Risiko 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).

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.

Vor der Gabe von *Metamizol AbZ* muss der Patient entsprechend befragt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktoide 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.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Metamizolbehandlung berichtet.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Metamizol sofort abgesetzt werden und die Behandlung mit Metamizol darf zu keiner Zeit neu begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hypotensive Reaktionen

Metamizol AbZ kann hypotensive Reaktionen auslösen (siehe auch 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,
- Patienten mit vorbestehender Hypotonie, Hypovolämie 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 AbZ 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 relevanten Stenosen der hirnversorgenden Gefäße.

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten



Arzneimittelbedingter Leberschaden

Fälle von akuter Hepatitis, die ein vorwiegend hepatozelluläres Muster hatten und innerhalb weniger Tage bis weniger Monate nach Behandlungsbeginn auftraten, wurden bei Patienten berichtet, die mit Metamizol behandelt wurden. Zu den Anzeichen und Symptomen zählten erhöhte Leberenzymwerte im Serum mit oder ohne Ikterus, häufig im Zusammenhang mit anderen Arzneimittelüberempfindlichkeits-Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Blutbildveränderungen, Fieber und Eosinophilie) oder begleitet von Merkmalen einer Autoimmunhepatitis. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen der Metamizolbehandlung. In Einzelfällen wurde jedoch von einer Progression zum akuten Leberversagen mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation berichtet.

Der Mechanismus des metamizolbedingten Leberschadens ist nicht eindeutig geklärt. Aus den Daten ergeben sich jedoch Hinweise auf einen immun-allergischen Mechanismus.

Patienten sollten angewiesen werden, sich an Ihren Arzt zu wenden, falls Symptome auftreten, die auf einen Leberschaden hinweisen. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit Metamizol abgesetzt und die Leberfunktion überprüft werden.

Metamizol sollte nicht erneut angewendet werden, wenn zuvor unter der Behandlung mit Metamizol ein Leberschaden aufgetreten ist, für den keine andere Ursache gefunden werden konnte.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

Bei Langzeitbehandlung mit *Metamizol AbZ* ist die regelmäßige Kontrolle des Blutbilds, einschließlich des Differenzialblutbilds, notwendig.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Metamizol AbZ enthält 32,78 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,64 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Induktion von metabolisierenden Enzymen:

Metamizol kann metabolisierende Enzyme einschließlich CYP2B6 und CYP3A4 induzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Metamizol mit Bupropion, Efavirenz, Methadon, Valproat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Sertralin kann eine Reduktion der Plasmakonzentration dieser Arzneimittel mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Metamizol Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht werden.

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

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

Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung den thrombozytenaggregationshemmenden Effekt niedrig dosierter Acetylsalicylsäure vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

Für die Wirkstoffklasse der Pyrazolone ist bekannt, dass es zu Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulanzen, Captopril, Lithium, Methotrexat und Triamteren sowie einer Beeinflussung der Wirksamkeit von Antihypertensiva und Diuretika kommen kann. Inwieweit auch Metamizol zu diesen Wechselwirkungen führt, ist nicht bekannt.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden

Unter einer Behandlung mit Metamizol wurde bei Patienten von Störungen labor diagnostischer Untersuchungen, die auf der Trinder-Reaktion oder Trinder-ähnlichen Reaktionen basieren (z. B. Bestimmung der Kreatinin-, Triglycerid-, HDL-Cholesterol- oder Harnsäure-Serumspiegel), berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Metamizol bei Schwangeren vor.

Basierend auf publizierten Daten zu Schwangeren, die während des ersten Trimenons Metamizol ausgesetzt waren (n = 568), wurden keine Hinweise

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

auf teratogene oder embryotoxische Effekte gefunden. In Einzelfällen könnten Einzeldosen Metamizol während des ersten und zweiten Trimenons vertretbar sein, wenn keine anderen Behandlungsoptionen bestehen. Generell wird die Anwendung von Metamizol während des ersten und zweiten Trimenons jedoch nicht empfohlen. Eine Anwendung während des dritten Trimenons geht mit fetotoxischen Effekten einher (Einschränkung der Nierenfunktion und Konstriktion des Ductus arteriosus), weshalb die Anwendung von Metamizol im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3). Im Falle einer versehentlichen Anwendung von Metamizol im dritten Trimenon sollten Fruchtwasser und Ductus arteriosus mittels Ultraschall und Echokardiographie untersucht werden. Obwohl Metamizol ein nur schwacher Prostaglandinsynthese-Hemmer ist, kann auch die Möglichkeit perinataler Komplikationen infolge einer Reduktion der kindlichen und mütterlichen Thrombozytenaggregabilität nicht ausgeschlossen werden.

Metamizol passiert die Plazentaschranke.

In tierexperimentellen Studien zeigte Metamizol Reproduktionstoxizität, jedoch keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Die Abbauprodukte von Metamizol gehen in beträchtlicher Menge in die Muttermilch über und ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere eine wiederholte Anwendung von Metamizol während der Stillzeit muss vermieden werden. Im Falle einer Einzelanwendung von Metamizol ist Müttern zu raten, die Muttermilch für 48 Stunden nach der Anwendung zu sammeln und zu verwerfen.

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 gefährvolle Tätigkeiten verzichtet werden. Dies gilt besonders in Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Metamizol sind auf Überempfindlichkeitsreaktionen zurückzuführen. Die bedeutendsten sind Schock und Agranulozytose. Diese Reaktionen treten selten oder sehr selten auf, sind aber lebensbedrohlich und können auch auftreten, wenn Metamizol zuvor ohne Komplikationen verabreicht wurde.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

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

Es gibt vereinzelt Hinweise, dass sich das Risiko einer Agranulozytose erhöht, wenn *Metamizol AbZ* länger als eine Woche eingenommen wird.

Diese Reaktion ist nicht dosisabhängig und kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Agranulozytose äußert sich typischerweise in entzündlichen Schleimhautveränderungen (z. B. im Mund-, Nasen-, Rachen- und Genital- oder Analbereich), Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Fieber und Schüttelfrost. 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 finden sich normale Werte für Hämoglobin, Erythrozyten und Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine unerwartete Verschlechterung des Allgemeinbefindens kann auf eine Agranulozytose hinweisen.

Für die Heilung 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.

Typische Anzeichen einer Thrombozytopenie umfassen eine verstärkte Blutungsneigung und Petechien auf der Haut und den Schleimhäuten.

Bei Auftreten einer Panzytopenie muss die Gabe von *Metamizol AbZ* sofort unterbrochen werden und das Blutbild kontrolliert werden, bis es sich normalisiert (siehe Abschnitt 4.4).

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

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*

* Diese Reaktionen können insbesondere nach parenteraler Applikation von Metamizol auftreten, schwerwiegend und lebensbedrohlich sein, in manchen Fällen sogar mit tödlichem Ausgang. Sie können auch auftreten, wenn Metamizol bei früheren Gelegenheiten ohne Komplikationen gegeben wurde.

Solche Reaktionen können sich während einer Injektion bzw. unmittelbar nach einer 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 (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 Schocks, wie z. B. kalter Schweiß, Schwindel, Benommenheit, Hautverfärbung, Unwohlsein in der Herzgegend, sollten die erforderlichen Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Herzerkrankungen

- Nicht bekannt: Kounis-Syndrom

Gefäßserkrankungen

- Gelegentlich: Hypotensive Reaktionen während oder nach der Anwendung; diese können pharmakologisch bedingt und nicht von anderen Zeichen einer anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktion begleitet sein. Eine solche Reaktion kann bis zu einem schweren Blutdruckabfall führen.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Nicht bekannt: Es wurden Fälle von gastrointestinalen Blutungen berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

- Nicht bekannt: Arzneimittelbedingter Leberschaden einschließlich akuter Hepatitis, Ikterus, erhöhter Leberenzyme (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Gelegentlich: Fixes Arzneimittelexanthem
- Selten: Andere Exantheme (Ausschlag)
- Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)**
- Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**.

** Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden im Zusammenhang mit der Anwendung der Metamizolbehandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Sehr selten: Akute Verschlechterung der Nierenfunktion, wobei sich sehr selten eine Proteinurie, Oligo- oder Anurie oder ein akutes Nierenversagen entwickeln kann, akute interstitielle Nephritis.

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.

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

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 einer Überdosierung

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 bei Überdosierung

Für Metamizol ist kein spezifisches Antidot bekannt. Liegt die Einnahme von Metamizol 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 von Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria und Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit) Behandlung abbrechen. Kanüle in der Vene belassen oder einen venösen Zugang schaffen. Neben gebräuchlichen Notfallmaßnahmen wie Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff kann die Gabe von Sympathomimetika, Volumen oder Glukokortikoiden notwendig werden.

Es sind Notfallmaßnahmen gemäß den geltenden Leitlinien einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, 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 %.

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

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 ± 1 % MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA und 23 ± 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.

Ältere Menschen

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.

Nierenfunktionsstörungen

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:

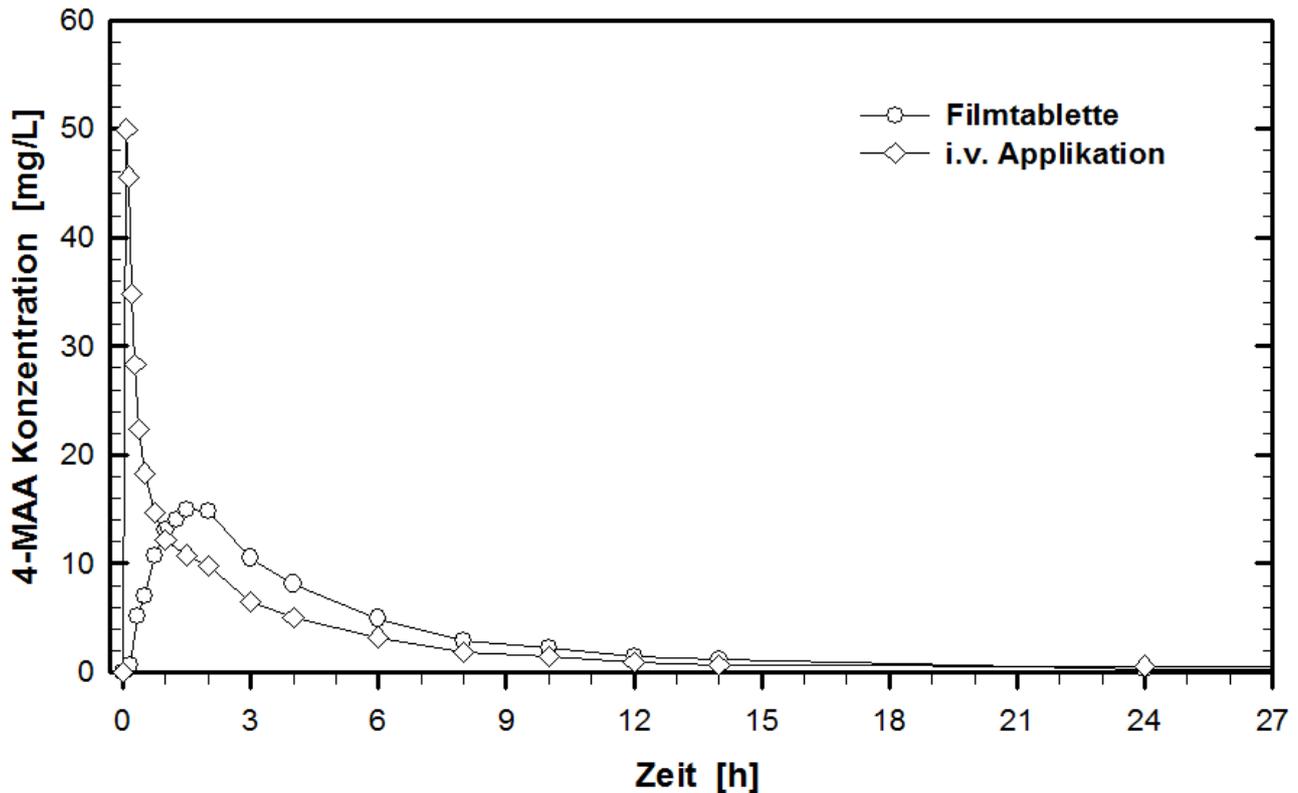
	Filmtablette (1 g)	i.v. Applikation (1 g)
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [mg/l]	$17,3 \pm 7,54$	$56,5 \pm 12,2$
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) [h]	$1,42 \pm 0,54$	Ende der Injektion
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [mg x h/l]	$80,9 \pm 34,1$	$71,2 \pm 13,7$

(Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung)

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

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten

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



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 zur Mutagenität 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 Elterngeneration bei einer Dosis oberhalb von 250 mg pro 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.

Metamizol AbZ 500 mg Tabletten



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.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

78154.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Dezember 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig