

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metamizol Aristo® 500 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (20 Tropfen) enthält 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O.

1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Klare gelbe Lösung mit Himbeergeschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen,
- Koliken,
- Tumorschmerzen,
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind,
- hohes 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 Aristo® zu reagieren.

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

Bei Fieber ist für Kinder eine Dosis von 10 mg Metamizol 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 Kilogramm Körpergewicht gegeben werden. Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (>53 kg) können bis zu 1000 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 oben stehende Dosierungstabelle enthält die empfohlenen Einzeldosen und maximalen Tagesdosen.

Ältere Patienten

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

Bei reduziertem Allgemeinzustand und eingeschränkter Kreatininclearance

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und eingeschränkter Kreatininclearance

Dosierungstabelle für Metamizol Aristo, Tropfen zum Einnehmen, Lösung 500 mg/ml

Körpergewicht/Alter		Einzeldosis		Tageshöchstosis	
kg	Alter	Tropfen	mg	Tropfen	mg
5–8	3–11 Monate	2–4	50–100	9–12	225–300
9–15	1–3 Jahre	3–10	75–250	17–30	425–750
16–23	4–6 Jahre	5–15	125–375	30–45	750–1.125
24–30	7–9 Jahre	8–20	200–500	46–60	1.150–1.500
31–45	10–12 Jahre	10–30	250–750	59–90	1.475–2.250
46–53	13–14 Jahre	15–35	375–875	88–105	2.200–2.625
>53	>15 Jahre	20–40	500–1.000	60–120	1.500–3.000

rance sollte die Dosis vermindert werden, da die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von Metamizol Aristo 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.

Kinder und Jugendliche

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

Für Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre gilt, dass als Einzeldosis 8 bis 16 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O pro Kilogramm Körpergewicht gegeben werden.

Metamizol Aristo® darf bei Säuglingen unter 3 Monaten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Applikationsart richtet sich nach dem gewünschten therapeutischen Effekt und dem Zustand des Patienten. In vielen Fällen ist die orale Gabe ausreichend, um eine zufriedenstellende Wirkung zu erzielen.

Es wird empfohlen, die Tropfen mit etwas Wasser (etwa ½ Glas) einzunehmen.

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 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, Ibupro-

fen, Indometacin oder Naproxen reagieren,

- Störungen der Knochenmarkfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems,
- genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr),
- akute intermittierende hepatische Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke),
- letztes Drittel der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Anwendung vorliegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metamizol Aristo® enthält das Pyrazolon-derivat Metamizol und besitzt die seltenen, aber lebensbedrohlichen Risiken des Schocks und der Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.8).

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

Patienten, die auf Metamizol Aristo® eine anaphylaktische oder eine andere immunologisch vermittelte Reaktion (z. B. Agranulozytose) zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere Pyrazolone und Pyrazolidine zu reagieren.

Agranulozytose

Wenn Zeichen einer Agranulozytose oder Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8) auftreten, muss sofort die Anwendung von Metamizol Aristo® 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 (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 hindeu-

ten (z. B. allgemeines Unwohlsein, Infektion, anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Die Gefahr möglicherweise schwerer anaphylaktoider Reaktionen auf Metamizol Aristo® 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.

Schwere Hautreaktionen

Die lebensbedrohlichen Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden bei Verwendung von Metamizol berichtet. Falls sich Symptome oder Zeichen eines SJS oder einer TEN entwickeln (wie progressiver Hautausschlag, oft mit Blasen oder Läsionen der Schleimhaut), muss die Behandlung mit Metamizol Aristo® sofort abgebrochen werden und darf zu keiner Zeit neu eingeführt werden. Patienten sollten auf die Zeichen und Symptome aufmerksam gemacht werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden, insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung.

Isolierte hypotensive Reaktionen

Metamizol Aristo® kann hypotensive Reaktionen auslösen (siehe auch Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen sind möglicherweise dosisabhängig.

Die Gefahr solcher Reaktionen ist ebenfalls erhöht bei:

- Patienten mit z. B. vorbestehender 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 Aristo® 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 Aristo® sollte 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 Metamizol Aristo® muss der Patient entsprechend befragt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktoide Reaktionen darf Metamizol Aristo® nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher Risiken gegen den erwarteten Nutzen eingesetzt werden. Wird Metamizol Aristo® in solchen Fällen gegeben, ist der Patient engmaschig ärztlich zu überwachen und Notfallbereitschaft sicherzustellen.

Auf äußerer Umhüllung:
Warnhinweis: Enthält Metamizol.

1 ml (20 Tropfen) enthält 1,45 mmol (33,4 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) 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 Aristo® angewendet wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol Aristo® 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 die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

Bupropion-Blutspiegel können durch Metamizol erniedrigt werden. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und Bupropion Vorsicht geboten.

Für die Substanzklasse der Pyrazolone ist bekannt, dass es zu Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulanzen, Captopril, Lithium und Triamteren sowie Änderungen 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 bzw. Trinder-ähnlichen Reaktionen basieren (z. B. Bestimmung der Kreatinin-, Triglycerid-, HDL-Cholesteroll- oder Harnsäure-Serumspiegel), berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Metamizol Aristo® 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 Aristo® im ersten Trimenon nicht und im zweiten Trimenon nur nach strenger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen 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 Aristo® ist daher während des letzten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Die Metaboliten von Metamizol werden in die Muttermilch ausgeschieden; daher darf während der Einnahme und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Einnahme von Metamizol Aristo® nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

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, wonach das Risiko einer Agranulozytose möglicherweise erhöht sein kann, wenn Metamizol Aristo® länger als eine Woche angewendet wird.

Diese Reaktion ist nicht dosisabhängig und kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Sie äußert sich in hohem Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden sowie Entzündung 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Heilung ist das sofortige Absetzen entscheidend. Daher wird dringend empfohlen, Metamizol Aristo® sofort abzusetzen und nicht erst die Ergebnisse der labor diagnostischen Untersuchungen abzuwarten, wenn es zu einer unerwarteten Verschlechterung des Allgemeinbefindens kommt, das Fieber nicht abklingt oder neu auftritt oder schmerzhafte Schleimhautveränderungen besonders im Mund-, Nasen- und Rachenraum auftreten.

Bei Auftreten einer Panzytopenie muss die Behandlung sofort abgebrochen werden und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 der Injektion bzw. unmittelbar nach der 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 – gastrointestinales Beschwerden.

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), Kreislaufchock.

Daher ist Metamizol Aristo® bei Auftreten von Hautreaktionen sofort abzusetzen.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Kounis-Syndrom.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotensive Reaktionen während oder nach der Anwendung, die möglicherweise pharmakologisch bedingt und nicht von anderen Zeichen einer anaphylaktischen Reaktion begleitet sind. Eine solche Reaktion kann bis zu einem schweren Blutdruckabfall führen. Schnelle intravenöse Injektion erhöht das Risiko einer hypotensiven Reaktion.

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 gastrointestinales Blutungen berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Fixes Arzneimittelexanthem.

Selten: Ausschlag (z. B. makulopapulöses Exanthem).

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (Behandlung abbrechen, siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Akute Verschlechterung der Nierenfunktion, wobei sich sehr selten eine Proteinurie, Oligo- oder Anurie bzw. 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.

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 (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 wie 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 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 ± 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 ± 0,5 Stunden für MAA, 3,7 ± 1,3 Stunden für AA, 9,5 ± 1,5 Stunden für AAA und 11,2 ± 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.

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 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 Leberzelladenome 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 tumor erzeugendes 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Saccharin-Natrium
Sucralose
Himbeer-Aroma (enthält natürliche Aromastoffe, Aromastoffe, Aromazubereitungen, Propylenglycol (E 1520), Triacetin (E 1518))
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis, bestehend aus einer braunen Glasflasche (Typ III), einem Verschluss mit Tropfer aus LDPE und einem kindergesicherten Originalitätsschraubverschluss aus HDPE/Polypropylen.

Tropfbehältnisse mit 20 ml, 50 ml oder 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89241.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin