

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metagelan 500 mg-Filmdoubletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmdoublette enthält 500 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmdoublette enthält 40 mg Lactose (als Monohydrat) und 32,7 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmdoubletten

Längliche weiße bis leicht gelbliche Filmdoubletten mit Abmessungen von ca. 16,2×8,2 mm und einer Bruchkerbe. Die Bruchkerbe ermöglicht das Brechen der Filmdoublette, um das Schlucken zu erleichtern und dient nicht zur Teilung in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metagelan ist indiziert bei

- starken akuten und chronischen Schmerzen.
- hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Metagelan ist für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendliche ab 15 Jahren bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Intensität der Schmerzen oder des Fiebers und der individuellen Empfindlichkeit des Ansprechens auf Metagelan.

Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass die niedrigste Dosis gewählt wird, die die Schmerzen und/oder das Fieber kontrolliert.

In vielen Fällen ist die orale Anwendung ausreichend um eine zufriedenstellende Analgesie zu erreichen. Ist ein rascher Eintritt der analgetischen Wirkung erforderlich oder ist eine orale Anwendung nicht angezeigt (z.B. bei Erbrechen, Schluckstörungen etc.), wird eine intravenöse oder intramuskuläre Anwendung empfohlen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die parenterale Anwendung mit einem hohen Risiko für anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen verbunden ist.

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) können bis zu 1.000 mg Metamizol pro Einzeldosis einnehmen, welche bis zu 4-mal täglich in Abständen von 6-8 Stunden eingenommen werden können, entsprechend einer maximalen Tagesdosis von 4.000 mg.

30-60 Minuten nach oraler Anwendung kann eine deutliche Wirkung erwartet werden, die in der Regel etwa 4 Stunden anhält.

Wenn die Wirkung einer Einzeldosis unzureichend oder verzögert ist und die schmerzstillende Wirkung nachlässt, ist eine wiederholte Anwendung bis zu den in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Tageshöchst Dosen möglich.

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

Körpergewicht	Alter	Einzeldosis		Tageshöchstosis	
(kg)	(Jahre)	(Filmtabletten)	(mg)	(Filmtabletten)	(mg)
> 53	≥ 15	1-2	500-1.000	8	4.000

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Da bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion die Eliminationsrate verringert ist, sind wiederholte hohe Dosen zu vermeiden. 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.

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

Bei älteren Patienten sowie Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance ist die Dosis zu reduzieren, da die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von Metagelan verzögert sein kann.

Kinder und Jugendliche

Für Dosierung siehe obenstehende Tabelle.

Die Anwendung von Metagelan Filmtabletten bei Kindern unter 15 Jahren wird aufgrund des festen Gehalts von 500 mg Metamizol pro Filmtablette nicht empfohlen. Andere Darreichungsformen/ Stärken sind am Markt verfügbar, die eine angemessene Dosierung bei jüngeren Kindern ermöglichen.

Dauer der Anwendung

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen die Filmtabletten unzerkaut und mit einer ausreichenden Menge Wasser (ca. ein halbes Glas) einzunehmen. Metagelan kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone (z.B. Phenazon, Propyphenazon) bzw. Pyrazolidine (z.B. Phenylbutazon, Oxyphenbutazon) oder einer der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Agranulozytose in der Anamnese, die durch Metamizol, andere Pyrazolone oder Pyrazolidine ausgelöst wurde,
- Beeinträchtigte Knochenmarkfunktionen oder Erkrankungen des blutbildenden Systems
- Bei Patienten mit bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder Patienten mit 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
- Genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolysegefahr)
- Akute intermittierende hepatische Porphyrie (Gefahr der Auslösung von Porphyrie-Attacken)
- Drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

<u>Agranulozytose</u>

Die Behandlung mit Metamizol kann eine Agranulozytose auslösen, die tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.8). Sie kann auch auftreten, wenn Metamizol früher ohne Komplikationen angewendet wurde.

Eine durch Metamizol ausgelöste Agranulozytose ist eine idiosynkratische Nebenwirkung. Sie ist nicht dosisabhängig und kann jederzeit während der Behandlung und auch kurz nach deren Beendigung auftreten.

Patienten müssen angewiesen werden, ihre Behandlung abubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen, falls Symptome auftreten, die auf eine Agranulozytose hinweisen (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhaft Schleimhautveränderungen, insbesondere im Mund, in der Nase und im Rachen oder im Genital- oder Analbereich).

Wenn Metamizol gegen Fieber angewendet wird, können einige Symptome einer beginnenden Agranulozytose unbemerkt bleiben. Ebenso können die Symptome bei Patienten unter Antibiotikatherapie verschleiert werden.

Bei Auftreten von Symptomen, die auf eine Agranulozytose hinweisen, muss sofort ein Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) erstellt werden und die Behandlung muss unterbrochen werden, bis die Ergebnisse vorliegen. Wenn sich der Verdacht auf eine Agranulozytose bestätigt, darf die Behandlung nicht wieder begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Panzytopenie

Beim Auftreten einer Panzytopenie muss die Behandlung sofort abgebrochen und das Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) so lange kontrolliert werden, bis es zu einer Normalisierung der Werte kommt.

Alle Patienten sind anzuweisen unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome, die auf eine Blutdyskrasie hinweisen (wie z.B. verschlechterter Allgemeinzustand, Infektion, andauerndes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Übelkeit), entwickeln.

Schwere Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Metamizol wurden schwere Hautnebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions – SCARs) wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können.

Patienten sind auf Symptome hinzuweisen und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen.

Wenn Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Metamizol sofort abzusetzen und darf zu keinem Zeitpunkt wieder eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

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

- Analgetika-Asthma-Syndrom oder Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria/Angioödemtyp (siehe Abschnitt 4.3)
- Asthma bronchiale, insbesondere bei 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)
- Vor der Anwendung von Metamizol muss der Patient entsprechend befragt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen darf Metagelan nur nach sorgfältiger Nutzen- Risiko-Abwägung angewendet werden. Wird Metamizol in solchen Fällen angewendet, ist der Patient engmaschig ärztlich zu überwachen und Notfallbereitschaft sicherzustellen.
- Ein anaphylaktischer Schock kann vor allem bei empfindlichen Patienten auftreten. Daher ist

bei Patienten mit Asthma oder Atopie besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3)

Isolierte Hypotensive Reaktionen

Metagelan kann hypotensive Reaktionen auslösen (siehe auch Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen sind möglicherweise dosisabhängig. Hiermit ist bei parenteraler Anwendung eher zu rechnen als bei oraler.

Die Gefahr solcher Reaktionen ist ebenfalls erhöht bei:

- Patienten mit z.B. vorbestehender Hypotonie, Volumenmangel oder Dehydratation, instabilem Kreislauf oder beginnendem Kreislaufversagen.
- Patienten mit hohem Fieber.

Deshalb sind eine 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 angewendet werden bei Patienten, bei denen eine Senkung des Blutdrucks auf jeden Fall vermieden werden muss, wie z.B. schwere koronare Herzkrankheit oder relevante Stenosen der hirnversorgenden Gefäße.

Hohe Dosen Metamizol sind bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion zu vermeiden, da die Exkretion bei diesen Patienten reduziert ist.

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 Symptomen zählen 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 Metamizol-bedingten Leberschadens ist nicht eindeutig geklärt. Aus den Daten ergeben sich jedoch Hinweise auf einen immun-allergischen Mechanismus.

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

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

Einfluss auf Testmethoden

Bei Patienten, die mit Metamizol behandelt werden, wurde über Anomalien bei Labor- und Diagnosetests berichtet, die auf der Trinder-Reaktion oder ähnlichen Reaktionen beruhen (z.B. Bestimmung von Kreatinin-, Triglycerid-, HDL-Cholesterin- oder Harnsäure-Serumspiegeln).

Metagelan enthält Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit den seltenen erblichen Problemen der Galactose-Intoleranz, des totalen Lactase-Mangels oder der Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 32,7 mg Natrium pro Filmtablette, was 1,6% der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die zusätzliche Anwendung von Metamizol zu Methotrexat kann die hämatologische Toxizität von Methotrexat erhöhen, insbesondere bei älteren Menschen. Diese Kombination ist daher zu vermeiden.

Metamizol kann die Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) auf die Thrombozytenaggregation verringern. Daher ist Metamizol bei Patienten, die niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zum Schutz

des Herzens einnehmen, mit Vorsicht anzuwenden.

Pharmakokinetische Induktion von metabolisierenden Enzymen

Metamizol kann metabolisierende Enzyme wie CYP2B6 und CYP3A4 induzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Metamizol mit Bupropion, Efavirenz, Methadon, Valproat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Sertralin kann zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, was eine mögliche Verringerung der klinischen Wirksamkeit zur Folge hat. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Medikamentenspiegel sind entsprechend zu überwachen.

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 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 Ultraschalles und Echokardiographie untersucht 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.

Fruchtbarkeit

Es liegen keine klinischen Daten vor.

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 ist aber, zumindest bei höheren Dosierungen, die Möglichkeit einer Beeinträchtigung in Betracht zu ziehen und auf das Bedienen von Maschinen, das Führen von Fahrzeugen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten zu verzichten. Dies gilt besonders im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert:

sehr häufig	($\geq 1/10$)
häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
sehr selten	($< 1/10.000$)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Selten	Aplastische Anämie ¹ Agranulozytose und Panzytopenie einschließlich tödlicher Fälle ¹ Leukozytopenie ¹ Thrombozytopenie ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Anaphylaktischer Schock ² Anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen ² Haut- und Schleimhautreaktionen (Juckreiz, Brennen, Rötung, Urtikaria, Schwellung), Dyspnoe und seltener gastrointestinale Beschwerden ³
<i>Herzerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Gelegentlich	Hypotensive Reaktionen ⁴
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Nicht bekannt	Gastrointestinale Blutung
<i>Hepatobiliäre Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Arzneimittelinduzierte Leberschäden einschließlich akuter Hepatitis, Gelbsucht, erhöhte Leberenzyme (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Selten	Hautausschlag
	Nicht bekannt	Fixes Arzneimittlexanthem Stevens-Johnson oder TEN ⁵ DRESS ⁵
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Sehr selten	Verschlechterung von Niereninsuffizienz ⁶
	Nicht bekannt	Akute interstitielle Nephritis

1. Man betrachtet diese Reaktionen als immunologisch bedingt. Diese Reaktionen können auch dann auftreten, wenn die vorherige Anwendung von Metamizol ohne Komplikationen verlief. Typische Symptome einer Thrombozytopenie sind eine erhöhte Blutungsneigung und das Auftreten von Petechien auf der Haut oder den Schleimhäuten.
2. Diese Reaktionen können schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein, in einigen Fällen sogar tödlich. Sie können auch dann auftreten, wenn die vorherige mehrfache Anwendung von Metamizol ohne Komplikationen verlief. Sie können sich unmittelbar nach oder mehrere Stunden nach der Verabreichung von Metamizol entwickeln; in der Regel treten sie jedoch innerhalb der ersten Stunde nach der Anwendung auf.
3. Solche milden Reaktionen können schwerwiegend werden mit generalisierter Urtikaria, schwerem Angioödem (einschließlich Kehlkopfödem), schwerem Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall (manchmal auch mit vorherigem Blutdruckanstieg) und Kreislaufschock. Bei Patienten mit Analgetika-Asthma-Syndrom äußert sich die Unverträglichkeit typischerweise in einem Asthmaanfall.
4. Diese können pharmakologischen Ursprungs sein und werden nicht von anderen Symptomen einer anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktion begleitet. Eine solche Reaktion führt nur selten zu einem starken Blutdruckabfall.
5. Schwere Hautnebenwirkungen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und die Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Metamizol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
6. In sehr seltenen Fällen, insbesondere bei Patienten mit einer Nierenerkrankung in der Vorgeschichte, kann eine akute Nierenfunktionsstörung (akutes Nierenversagen) auftreten, in einigen Fällen mit Oligurie, Anurie oder Proteinurie.

Meldung von 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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien, Österreich

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei akuter Überdosierung 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 eines unschädlichen Stoffwechselproduktes, der Rubazonsäure, eine Rotfärbung des Harns bewirken.

Therapie

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 einer primären Entgiftung (z.B. Magenspülung) oder durch resorptionsmindernde Maßnahmen (z.B. Aktivkohle) zu begrenzen. Der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin - MAA) 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

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

Wirkmechanismus

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 MAA (4-N-Methylaminoantipyrin) vermutlich sowohl einen zentralen als auch einen peripheren Wirkungsmechanismus haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Metamizol wird nach oraler Anwendung vollständig zum pharmakologisch wirksamen MAA (4-N-Methylaminoantipyrin) hydrolysiert. Die Bioverfügbarkeit von MAA liegt bei ca. 90% und ist nach oraler Anwendung etwas höher als nach parenteraler Anwendung.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat keine relevanten Auswirkungen auf die Kinetik von Metamizol.

Verteilung

Metamizol passiert die Plazentaschranke. 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%.

Biotransformation

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.

Elimination

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 ml/min, für AA 38 ± 13 ml/min, für AAA 61 ± 8 ml/min 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.

Linearität/ Nichtlinearität

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.

Ältere

Bei der Behandlung älterer Patienten erhöht sich die AUC auf das 2- bis 3-fache.

Leberfunktionsstörung

Nach oraler Einzelanwendung 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 sind hohe Dosen zu vermeiden.

Nierenfunktionsstörungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Minimale LD von Metamizol bei Mäusen und Ratten: Etwa 4.000 mg/kg Körpergewicht bei oraler Anwendung. Vergiftungserscheinungen waren Tachypnoe, Sedierung und prämortale Konvulsionen.

Chronische Toxizität

Nach einem Zeitraum von 4 Wochen wurden intravenöse Injektionen von Metamizol bei Ratten (150 mg/kg Körpergewicht pro Tag) und bei Hunden (50 mg/kg Körpergewicht pro Tag) vertragen. Studien zur chronischen oralen Toxizität wurden an Ratten und Hunden über 6 Monate durchgeführt: Tägliche Dosen von bis zu 300 mg/kg Körpergewicht bei Ratten und bis zu 100 mg/kg Körpergewicht bei Hunden verursachten keine Vergiftungserscheinungen. Höhere Dosen verursachten bei beiden Spezies chemische Veränderungen im Serum und Hämosiderose in Leber und Milz; es wurden auch Symptome von Anämie und Knochenmarkstoxizität berichtet.

Mutagenität

In der Literatur sind sowohl positive als auch negative Ergebnisse beschrieben worden. *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben jedoch keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Karzinogenität

In Lebenszeitstudien an Ratten und NMRI-Ratten wurden keine karzinogenen Wirkungen von Metamizol nachgewiesen.

Reproduktionstoxizität

Studien an Ratten und Kaninchen deuten nicht auf ein teratogenes Potenzial hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Macrogol 6000
Povidon (K 25)
Magnesiumstearat
Kartoffelstärke

Tablettenüberzug

Talkum
Basisches butyliertes Methacrylat-Copolymer
Titaniumdioxid (E 171)
Magnesiumstearat
Rizinusöl (raffiniert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in undurchsichtigen PVC/Aluminiumblisterpackungen und einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen: 12, 20, 30, 50, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 141357

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.