

# Metamizol Tropfen - 1 A Pharma®

## 500 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



### FACHINFORMATION

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metamizol Tropfen - 1A-Pharma 500 mg/ml

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

20 Tropfen (1 ml Lösung) enthalten 500 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat.

1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

20 Tropfen (1 ml Lösung) enthalten 1,5 mmol (34,5 mg) Natrium.

Das Aroma Halb-und-Halb-Bitteressenz enthält  $\beta$ -Asaron / Safrol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, gelbe Lösung

#### 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 Tropfen - 1A-Pharma zu reagieren. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass die niedrigste schmerz- und fieberkontrollierende Dosis gewählt wird.

Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahre kann als Einzeldosis 8-16 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat pro Kilogramm Körpergewicht gegeben werden. Bei Fieber ist für Kinder eine Dosis von 10 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat pro Kilogramm Körpergewicht im Allgemeinen ausreichend. Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) können bis zu 1.000 mg pro Einzeldosis einnehmen. In Abhängigkeit von der Tagesmaximaldosis kann eine Einzeldosis bis zu 4-mal am Tag in Abständen von 6-8 Stunden eingenommen werden.

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		Einzeldosis		Tagesmaximaldosis	
kg	Alter	Tropfen	mg	Tropfen	mg
< 9	< 12 Monate	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 Jahre	3-10	75-250	12-40	300-1.000
16-23	4-6 Jahre	5-15	125-375	20-60	500-1.500

# Metamizol Tropfen - 1 A Pharma®

## 500 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



Körpergewicht		Einzeldosis		Tagesmaximaldosis	
kg	Alter	Tropfen	mg	Tropfen	mg
24-30	7-9 Jahre	8-20	200-500	32-80	800-2.000
31-45	10-12 Jahre	10-30	250-750	40-120	1.000-3.000
46-53	13-14 Jahre	15-35	375-875	60-140	1.500-3.500
> 53	≥ 15 Jahre	20-40	500-1.000	80-160	2.000-4.000

### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und wird vom behandelnden Arzt festgelegt. Bei längerfristiger Therapie mit Metamizol Tropfen - 1A-Pharma sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich Differentialblutbild erforderlich.

### 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- und 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.

### **Art der Anwendung**

Metamizol Tropfen - 1A-Pharma sind zum Einnehmen.

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

### **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, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen reagieren
- Störungen der Knochenmarksfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolysegefahr)
- akute intermittierende hepatische Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke)
- drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Metamizol Tropfen - 1A-Pharma enthalten das Pyrazolon-Derivat Metamizol und besitzen die seltenen, aber lebensbedrohenden Risiken 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.

# Metamizol Tropfen - 1 A Pharma®

## 500 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



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**

Bereits bei Auftreten einer Neutropenie ( $< 1.500$  Neutrophile/mm<sup>3</sup>) muss die Behandlung sofort abgebrochen und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert.

Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten der folgenden Zeichen 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).

### **Thrombozytopenie**

Wenn Zeichen 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 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 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 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-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 muss der Patient entsprechend befragt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktoide Reaktionen darf Metamizol nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher Risiken gegen den erwarteten Nutzen eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Wird Metamizol in solchen Fällen gegeben, ist der Patient engmaschig ärztlich zu überwachen und Notfallbereitschaft sicherzustellen.

### **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 TEN entwickeln (wie progressiver Hautausschlag, oft mit Blasen oder Läsionen der Schleimhaut), muss die Behandlung mit Metamizol Tropfen - 1A-Pharma 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 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 (siehe Abschnitt 4.2)
- 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 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 sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2).

### Einfluss auf Untersuchungsmethoden

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

Metamizol Tropfen - 1A-Pharma enthält 34,5 mg Natrium pro 20 Tropfen (1 ml Lösung), entsprechend 1,7% 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

Metamizol kann eine Abnahme der Ciclosporin-Serumspiegel bewirken. Diese müssen daher überwacht werden, wenn gleichzeitig Metamizol Tropfen - 1A-Pharma angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol 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.

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.

### 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 Ultraschall 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.

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

Im empfohlenen Dosisbereich ist keine Beeinträchtigung des Konzentrations- und Reaktionsvermögens bekannt. Vorsichtshalber sollte aber, zumindest bei höheren Dosierungen, die Möglichkeit einer Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden und auf das Bedienen von Maschinen, das Führen von Fahrzeugen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten verzichtet werden. Dies gilt besonders im Zusammenwirken mit Alkohol.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 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 **sofort** abzusetzen und nicht erst die Ergebnisse der labordiagnostischen 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.

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

# Metamizol Tropfen - 1 A Pharma®

## 500 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



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 Anwendung 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 Anwendung, aber auch Stunden später entwickeln. Sie treten allerdings überwiegend während der ersten Stunde nach Gabe auf.

Leichtere Reaktionen manifestieren sich typischerweise in Haut- und Schleimhautreaktionen (wie z. B. Juckreiz, Brennen, Rötung, Urtikaria, Schwellungen), Dyspnoe und – seltener – in gastrointestinalen Beschwerden. 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), Kreislaufschock.

Daher ist Metamizol 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 anaphylaktoiden bzw. 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 gastrointestinalen 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](http://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, Hämooperfusion 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) 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 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-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.

Der Hauptmetabolit von Metamizol, MAA, wird in der Leber durch Oxidation und Demethylierung, gefolgt von Acetylierung, weiter verstoffwechselt.

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.

# Metamizol Tropfen - 1 A Pharma®

## 500 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



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 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  $5 \pm 2$  ml/min, für AA  $38 \pm 1$  ml/min, für AAA  $61 \pm 8$  ml/min 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.

### Ältere Patienten und Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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.

### Kinder und Jugendliche

Kinder zeigen eine schnellere Elimination der Metaboliten als Erwachsene.

### 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 Leberveränderungen beobachtet.

Für Metamizol liegen aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse in den gleichen Testsystemen vor.

In Langzeituntersuchungen an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential. 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

- Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
- Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.)
- Saccharin-Natrium 2 H<sub>2</sub>O
- Halb-und-Halb-Bitteressenz
- Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.



**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

Nach Anbruch sind Metamizol Tropfen - 1A-Pharma 6 Monate haltbar.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braune Glasflasche mit kindergesichertem Schraubverschluss, in Umkartons mit 20 ml, 50 ml, 100 ml, 10x40 ml und 3x400 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**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
82041 Oberhaching  
Telefon: 089/6138825-0  
Telefax: 089/6138825-65  
E-Mail: medwiss@1apharma.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

57070.00.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*Datum der Erteilung der Zulassung*

12. August 2005

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung*

26. April 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig