Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Analgin® Ampullen 500 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 500 mg Metamizol-Natrium 1 H_2O.
1 Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Metamizol-Natrium 1 H_2O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Ampulle mit 2 ml enthält
- 32,7 mg Natrium pro 1 ml Lösung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung; klar, farblos bis leicht gelblich.

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.

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

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 Analgin Ampullen 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 bis 16 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht gegeben werden. Bei Fieber ist für Kinder eine Dosis von 10 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht im Allgemeinen ausreichend. Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren (> 53 kg) können bis zu 1000 mg pro Einzeldosis erhalten.
In Abhängigkeit von der Tagesmaximaldosis kann eine Einzeldosis bis zu 4-mal am Tag in Abständen von 6-8 Stunden gegeben werden.
30 Minuten nach parenteraler Anwendung kann eine deutliche Wirkung erwartet werden.
Um die Gefahr einer hypotensiven Reaktion zu minimieren, muss die intravenöse Injektion sehr langsam erfolgen.

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

Körpergewicht		Einzeldosis		Tagesmaximaldosis	
kg	Alter	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 Monate	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 Jahre	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1000
16-23	4-6 Jahre	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 Jahre	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 Jahre	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 Jahre	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
> 53	≥ 15 Jahre	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

*) Bei Bedarf kann die Einzeldosis auf 5 ml (entsprechend 2500 mg Metamizol) und die Tagesdosis auf 10 ml (entsprechend 5000 mg Metamizol) erhöht werden.

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

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. Ist ein schnell einsetzender Effekt erforderlich, oder ist die orale bzw. rektale Gabe nicht indiziert, wird die intravenöse oder intramuskuläre Injektion von Metamizol empfohlen.
Bei der Wahl der Applikationsweise ist zu bedenken, dass die parenterale Medikamentengabe mit einem höheren Risiko anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen verbunden ist.
Analgin Ampullen werden intravenös oder intramuskulär - bei Säuglingen (3-11 Monate) ausschließlich intramuskulär - injiziert. Die intramuskuläre Injektion sollte stets mit körperwarmer Lösung vorgenommen werden.

Analgin Ampullen können mit 5 %iger Glukose-, 0,9 %iger Kochsalz- oder Ringer-Laktat-Lösung gemischt bzw. verdünnt werden. Da solche Mischungen allerdings nur begrenzt stabil sind, müssen sie sofort infundiert werden.
Wegen der Möglichkeit von Inkompatibilitäten wird empfohlen, Analgin Ampullen nicht zusammen mit anderen Medikamenten zu injizieren oder zu infundieren.

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

Sicherheitsvorkehrungen bei der Injektion:
Eine Einzeldosis von mehr als 2 ml Analgin Ampullen (entsprechend 1000 mg Metamizol-Natrium 1 H_2O) bedarf einer besonders sorgfältigen Indikationsstellung, da der Verdacht besteht, dass der nicht allergisch bedingte kritische Blutdruckabfall von der Dosis abhängt.
Die parenterale Gabe von Analgin Ampullen muss beim liegenden Patienten und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.
Um die Gefahr einer hypotensiven Reaktion zu minimieren und um sicherzustellen, dass die Injektion bei den ersten Zeichen einer anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Reaktion abgebrochen werden kann, darf die intravenöse Injektion nur sehr langsam erfolgen, d. h. nicht schneller als 1 ml (entsprechend 500 mg Metamizol-Natrium 1 H_2O) pro Minute.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrazolone bzw. Pyrazolodine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Analgin Ampullen,
- Agranulozytose in der Anamnese, die durch Metamizol, andere Pyrazolone oder Pyrazolidine ausgelöst wurde,
- 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,
- Beeinträchtigte Knochenmarkfunktionen oder Erkrankungen des blutbildenden Systems(z.B. nach Zytostatikabehandlung),
- genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolysegefahr),
- akute intermittierende hepatische Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke),
- bestehende Hypotonie und instabile Kreislaufsituation,
- drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Agranulozytose

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 abzubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen, falls Symptome auftreten, die auf eine Agranulozytose hinweisen (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhafte 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, die eine Antibiotikatherapie erhalten, 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).

Analgin Ampullen enthalten das Pyrazolon-Derivat Metamizol und besitzen die seltenen, aber lebensbedrohenden Risiken des Schocks und der Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.8) Patienten, die auf Analgin Ampullen anaphylaktoide Reaktionen zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere nicht-narkotische Analgetika zu reagieren. Patienten, die auf Analgin Ampullen 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.

Thrombozytopenie Wenn Zeichen einerThrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8) auftreten, muss sofort die Anwendung von Analgin Ampullen 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 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 Analgin Ampullen mit einem höheren Risiko anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen verbunden ist (siehe Abschnitt 4.2 „Sicherheitsvorkehrungen bei der Injektion“).
Die Gefahr möglicherweise schwerer anaphylaktoider Reaktionen auf Analgin Ampullen 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
Schwere kutane Nebenwirkungen (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 keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Isolierte hypotensive Reaktionen
Analgin Ampullen können 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 auch 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.
Analgin Ampullen dürfen 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.

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.

Analgin Ampullen sollten nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (siehe unter Abschnitt 4.2).
Vor der Gabe von Analgin Ampullen muss der Patient entsprechend befragt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktoide Reaktionen dürfen Analgin Ampullen nur

nach sorgfältiger Abwägung möglicher Risiken gegen den erwarteten Nutzen eingesetzt werden. Werden Analgin Ampullen in solchen Fällen gegeben, ist der Patient engmaschig ärztlich zu überwachen und Notfallbereitschaft sicherzustellen.

Auf äußerer Umhüllung: Warnhinweis: Enthält Metamizol.

Dieses Arzneimittel enthält 32,7 mg Natrium pro 1 ml Lösung, entsprechend etwa 1,6 % 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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Analgin Ampullen 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.

Für die Substanzklasse der Pyrazolone ist bekannt, dass es zu Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulantien, Captopril, Lithium und Triamteren sowie Änderungen der Wirksamkeit von Antihypertensiva und Diuretika kommen kann. Inwieweit auch Metamizol zu diesen Wechselwirkungen führt, ist nicht bekannt.

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, Tacrolismus 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.

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 gefahrvolle 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 - < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 - < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 - < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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.
Agranulozytose äußert sich in Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhaften Schleimhautveränderungen, insbesondere im Mund, in der Nase und im Rachen oder im Genital- oder Analbereich. 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, Analgin Ampullen 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.
Bei Auftreten einer Panzytopenie muss die Behandlung sofort abgebrochen werden und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert hat (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 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 – gastrointestinalen Beschwerden. Solche leichteren Reaktionen können in schwerere Formen übergehen mit generalisierter Urtikaria, schweren Angioödemen (auch im Larynxbereich), schwerem Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall (manchmal auch mit vorausgehenden Blutdruckanstieg), Kreislaufschock.
Daher sind Analgin Ampullen bei Auftreten von Hautreaktionen sofort abzusetzen.

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 der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Fixes Arzneimittelexanthem.
Selten: Ausschlag (z. B. makulopapulöses Exanthem).
Sehr selten: Stevens-Johnson- Syndrom oder toxisch epidermale Nekrolyse (Behandlung abbrechen, siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Metamizol wurde über schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet (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.

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Bei Injektionen können Schmerzen an der Einstichstelle und lokale Reaktionen, sehr selten bis hin zu Phlebitiden, auftreten.
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, Webseite: 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. Der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) kann durch Hämodialyse, Hämofiltration, Hämoperfusion oder Plasmafiltration eliminiert werden.
Die Behandlung der Intoxikation kann, ebenso wie die Prävention von schweren Komplikationen, allgemeine und spezielle intensivmedizinische Überwachung und Behandlung erforderlich machen.

Sofortmaßnahmen bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Schock):
Bei den ersten Anzeichen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria und Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit) Injektion abbrechen. Kanüle in der Vene belassen oder einen venösen Zugang schaffen. Neben gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff kann die Gabe von Sympathomimetika, Volumen oder Glukokortikoiden notwendig werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pyrazolonderivat
Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetikum, Antipyretikum, 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.
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 Plasmahalbwertzeit 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 - 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 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

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Injektionslösungen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune, röhrenförmige Glasampullen mit je 2 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 10 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CARINOPHARM GmbH
Unter den Tannen 6
D-31036 Eime

Tel.: 0049 (0) 180 2 1234-01
Fax: 0049 (0) 180 2 1234-02
E-Mail: info@carinopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3002002.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.05.2000
Datum der Verlängerung der Zulassung: 25.11.2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig