

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Novalgin Tropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (ca. 20 Tropfen) enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O,
1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium 34 mg/ml (siehe Abschnitt 4.4).
Dieses Arzneimittel enthält 3,2 mg Alkohol (Ethanol) pro ml (0,32% w/v).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Klare, gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Behandlung von:

- akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen,
- Koliken,
- Tumorschmerzen,
- sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind,
- hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Intensität der Schmerzen oder des Fiebers und der individuellen Empfindlichkeit auf Novalgin 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 pro Kilogramm Körpergewicht gegeben werden. Bei Fieber ist für Kinder eine Dosis von 10 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht im Allgemeinen ausreichend. Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) können bis zu 1000 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	300–1000
16–23	4–6 Jahre	5–15	125–375	20–60	500–1500
24–30	7–9 Jahre	8–20	200–500	32–80	800–2000
31–45	10–12 Jahre	10–30	250–750	40–120	1000–3000
46–53	13–14 Jahre	15–35	375–875	60–140	1500–3500
> 53	≥ 15 Jahre	20–40	500–1000	80–160	2000–4000

Da bei Fieber für Kinder eine Dosis von 10 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht im Allgemeinen ausreichend ist, können bei Fieber alternativ folgende Einzeldosen in Abhängigkeit von Gewicht oder Alter eingenommen werden:

Körpergewicht		Einzeldosis	
kg	Alter	Tropfen	mg
< 9	< 12 Monate	1–3	25–75
9–15	1–3 Jahre	4–6	100–150
16–23	4–6 Jahre	6–9	150–225
24–30	7–9 Jahre	10–12	250–300
31–45	10–12 Jahre	13–18	325–450
46–53	13–14 Jahre	18–21	450–525

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

Zum Einnehmen.

Novalgin Tropfen werden zusammen mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Hinweis zum Gebrauch der Flasche zu 10 ml (mit Tropfeinsatz): Verschlusskappe aufschrauben.

Flasche mit der Öffnung senkrecht nach unten halten. Die Tropfen treten in gleichmäßigen Abständen aus und können mitgezählt werden.

30 bis 60 Minuten nach oraler und 30 Minuten nach parenteraler Gabe kann eine deutliche Wirkung erwartet werden.

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone (z. B. Phenazon, Propyphenazon) bzw. Pyrazolidine (z. B. Phenylbutazon, Oxyphenbutazon) (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose oder schweren Hautreaktionen nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder Patienten mit bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d. h. Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktoiden Reaktionsformen auf Salicylate, Paracetamol oder andere nicht narkotische Analgetika wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen reagieren (siehe Abschnitt 4.4),
- bei Störungen der Knochenmarksfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems,
- bei genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolysegefahr),
- bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke),
- drittes Trimenon der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Novalgin enthält das Pyrazolon-Derivat Metamizol und besitzt die seltenen, aber lebensbedrohlichen Risiken der Agranulozytose und des Schocks (siehe Abschnitt 4.8). Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist zu jeder Zeit der Behandlung möglich und ist nicht dosisabhängig.

Bei nur geringfügigen Schmerz- und Fieberzuständen ist Novalgin nicht angezeigt.

Agranulozytose

Eine durch Metamizol hervorgerufene Agranulozytose ist ein Vorfall immunoallergischen Ursprungs, der zumindest eine Woche andauert. Diese Reaktionen sind sehr selten und können schwerwiegend, lebensbedrohlich oder auch tödlich sein. Sie sind nicht dosisabhängig und können zu jeder Zeit der Behandlung auftreten.

Alle Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn es unter der Behandlung mit Novalgin zu einer unerwarteten Verschlechterung des Allgemeinbefindens kommt, das Fieber nicht abklingt oder neu auftritt oder schmerzhafte Schleimhautveränderungen besonders im Mund-, Nasen- und Rachenraum auftreten. Wenn diese Zeichen einer Agranulozytose, einer Neutropenie (<1.500 Neutrophile/mm³) oder solche einer Thrombozytopenie (Petechien, verstärkte Blutungsneigung) auftreten, muss die Anwendung von Novalgin sofort abgebrochen und das Blutbild

(einschließlich Differenzialblutbild) so lange kontrolliert werden, bis es wieder zur Normalisierung der Werte kommt. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vorliegen.

Ebenfalls erforderlich sind regelmäßige Blutbildkontrollen (einschließlich Differenzialblutbild) bei einer längerfristigen Therapie mit Novalgin (siehe auch Abschnitt 4.2).

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, die eine Metamizol-Therapie erhalten, sind auch hier anzuweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Anzeichen und Symptome, die auf eine Blutdyskrasie hinweisen (wie z. B. allgemeines Krankheitsgefühl, Infektion, andauerndes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe), entwickeln.

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).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

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.

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).

Vor der Gabe von Metamizol muss der Patient entsprechend befragt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen darf Novalgin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Wird Novalgin in solchen Fällen gegeben, ist der Patient engmaschig ärztlich zu überwachen und Notfallbereitschaft sicherzustellen.

Falls unter der Therapie mit Novalgin Hautreaktionen oder sonstige Anzeichen einer allergischen Reaktion auftreten, ist die Behandlung sofort abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8)!

Hypotensive Reaktionen

Novalgin 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:

- Patienten mit z. B. vorher bestehender 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.

Novalgin 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. schwere koronare Herzkrankheit oder relevante 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.

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Novalgin sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen angewendet werden, da die Elimination bei diesen Patienten herabgesetzt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Hinweis:

Eine gelegentliche Rotfärbung des Harns nach höheren Dosen ist harmlos. Sie beruht auf der Ausscheidung eines unschädlichen Stoffwechselproduktes, der Rubazonsäure.

Dieses Arzneimittel enthält 34 mg Natrium pro Milliliter, entsprechend 1,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Novalgin Tropfen enthalten Alkohol (Ethanol).

Die Menge in 1 Milliliter dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Induktion von metabolisierenden Enzymen:

Metamizol kann metabolisierende Enzyme einschließlich CYP2B6 und CYP3A4 induzieren. Die gleichzeitige Anwendung von Metamizol mit Bupropion, Efavirenz, Methadon, Valproat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Sertralin kann eine Reduktion der Plasmakonzentration dieser Arzneimittel mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Metamizol Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Metamizol und Methotrexat kann die Hämatotoxizität v. a. bei älteren Patienten ansteigen. Daher sollte diese Arzneimittelkombination vermieden werden. Metamizol kann, bei gleichzeitiger Einnahme, die Wirkung von Acetylsalicylsäure (Aspirin) auf die Plättchenaggregation vermindern. Daher muss diese Kombination bei Patienten, die niedrig dosiertes Aspirin zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Novalgin und Chlorpromazin kann eine schwere Hypothermie auftreten.

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

Bei Patienten, die Metamizol anwenden, wurde über eine Interferenz mit Labortests berichtet, die Trinder/Trinder-artige Reaktionen anwenden (z. B. Tests zur Messung der Serumspiegel von Kreatinin, Triglyceriden, HDL-Cholesterin und Harnsäure).

Alkohol kann die Wirkung von Metamizol verändern. Auf Alkoholkonsum sollte daher während einer Behandlung mit Metamizol verzichtet 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. Obwohl Metamizol ein nur schwacher Prostaglandinsynthese-Hemmer ist, kann auch die Möglichkeit perinataler Komplikationen infolge einer Reduktion der kindlichen und mütterlichen Thrombozytenaggregabilität nicht ausgeschlossen werden.

Metamizol passiert die Plazentaschranke.

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

Stillzeit

Die Abbauprodukte von Metamizol gehen in beträchtlicher Menge in die Muttermilch über und ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere eine wiederholte Anwendung von Metamizol während der Stillzeit muss vermieden werden. Im Falle einer

Einzelanwendung von Metamizol ist Müttern zu raten, die Muttermilch für 48 Stunden nach der Anwendung zu sammeln und zu verwerfen.

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

Im empfohlenen Dosisbereich ist keine Beeinträchtigung des Konzentrations- und Reaktionsvermögens bekannt. Vorsichtshalber sollte aber, zumindest bei höheren Dosierungen, die Möglichkeit einer Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden und auf das Bedienen von Maschinen, das Führen von Fahrzeugen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten verzichtet werden. Dies gilt besonders 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	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leukopenie, Thrombozyto- penie

Systemorgan- klasse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immun- systems		anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen, Haut- und Schleimhaut- reaktionen (wie z. B. Juckreiz, Brennen, Rötung, Urtikaria, Schwellungen), Dyspnoe, gastrointestinale Beschwerden, generalisierte Urtikaria, Angioödeme, Bronchospasmus, Herzrhythmus- störungen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		anaphylaktischer Schock, Asthmaanfälle
Herzerkrankung en				Kounis Syndrom
Gefäßerkran- kungen	hypotensive Reaktionen, Blutdruckabfall		Kreislaufschock	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Analgetika- induziertes Asthma-Syndrom	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts				gastrointestinale Blutung
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	fixes Arzneimittel- exanthem	makulopapulöse Exantheme, Haut- und Schleimhaut- reaktionen (wie z. B. Juckreiz, Brennen, Rötung, Urtikaria, Schwellungen), generalisierte Urtikaria		Stevens-Johnson- Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Arzneimittelreaktio n mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Systemorgan- klasse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			akute Verschlech- terung der Nierenfunktion, Proteinurie, Oligo- oder Anurie, akutes Nierenversagen, akute interstitielle Nephritis	
Erkrankungen der Leber- und Gallenblase				Arzneimittelbedin- gter Leberschaden einschließlich akuter Hepatitis, Ikterus, erhöhter Leberenzyme (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Aplastische Anämie, Agranulozytose und Panzytopenie, einschließlich tödlichen Ausgangs, Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Reaktionen sind vermutlich immunologisch bedingt. Sie 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 Novalgin länger als eine Woche eingenommen wird.

Die Agranulozytose 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.

Die typischen Zeichen einer Thrombozytopenie schließen eine steigende Blutungsbereitschaft und Petechien der Haut und Schleimhäute ein.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen. Solche Reaktionen können sich 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 Angioödem (auch im Larynxbereich), schwerem Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall (manchmal auch mit vorausgehendem Blutdruckanstieg).

Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock, kann in schwerwiegender und lebensbedrohlicher bis tödlicher Form auftreten.

Bei Patienten mit Analgetika-Asthma-Syndrom manifestieren sich Unverträglichkeitsreaktionen typischerweise in Form von Asthmaanfällen.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hypotensive Reaktionen nach der Anwendung, die möglicherweise pharmakologisch bedingt und nicht von anderen Zeichen einer anaphylaktoiden bzw. anaphylaktischen Reaktion begleitet sind. Eine solche Reaktion kann selten bis zu einem schweren Blutdruckabfall führen.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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).

Selten: Makulopapulöse Exantheme. Solche Reaktionen können sich während der Injektion bzw. unmittelbar nach der Anwendung, aber auch Stunden später entwickeln. Leichtere Reaktionen manifestieren sich typischerweise in Haut- und Schleimhautreaktionen (wie z. B. Juckreiz, Brennen, Rötung, Urtikaria, Schwellungen). Solche leichteren Reaktionen können in schwerere Formen mit generalisierter Urtikaria übergehen.

Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

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.

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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Metamizol wird 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 absolute Bioverfügbarkeit der oralen Lösung gemessen an der AUC für die 4-MAA-Plasmakonzentrationen beträgt 81 %.

Verteilung

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.

Biotransformation

Die Plasmaproteinbindung beträgt für MAA 58 %, für AA 48 %, für FAA 18 % und für AAA 14 %.

Elimination

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 4% 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 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±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.

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.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei der Behandlung älterer Patienten erhöht sich die AUC auf das 2- bis 3fache. Nach oraler Einzelgabe stieg bei Patienten mit Leberzirrhose die Halbwertszeit von MAA und FAA etwa auf das 3fache, während die Halbwertszeit von AA und AAA nicht in demselben Maß anstieg. Bei diesen Patienten sollten hohe Dosen vermieden werden.

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 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, jedoch wurden bei Kaninchen embryonale Effekte ab einer noch nicht maternaltoxischen täglichen Dosis von 100 mg pro kg KG beobachtet. Bei Ratten traten embryonale Wirkungen erst 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharin-Natrium 2 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat, Halb- und Halb-Bitter-Essenz (enthält Alkohol), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

10 ml Flasche: 2 Jahre.

20 ml und 50 ml Flasche: 3 Jahre.

Nach Öffnen der Flasche sind Novalgin Tropfen bei bestimmungsgemäßer Aufbewahrung 12 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ III) mit Tropfeinsatz und kindersicherem Schraubverschluss aus Polypropylen. Packungen zu 10 ml, 20 ml und 50 ml; Bündelpackung zu 5 x 50 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Opella Healthcare Austria GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
1100 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 6.704

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Mai 1952

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Jänner 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.