

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Novalgin 1,0 g Ampullen

Novalgin 2,5 g Ampullen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium 32,7 mg/ml (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, nahezu farblose bis gelbliche Lösung, pH-Wert 6,0 bis 8,0.

### 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.

Die parenterale Anwendung von Metamizol ist nur indiziert, sofern eine enterale oder rektale 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 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 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.

Da hypotensive Reaktionen auf die Injektion möglicherweise dosisabhängig sind, muss die Indikation für parenterale Einzeldosen von mehr als 1 g Novalgin streng gestellt 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.

Die Anwendung von Novalgin Ampullen bei Säuglingen unter 3 Monaten wird nicht empfohlen. Andere Darreichungsformen sind verfügbar, die eine angemessene Dosierung bei Säuglingen unter 3 Monaten ermöglichen.

#### Besondere Patientengruppen

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

Bei älteren Patienten, Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und bei 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

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

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

Es ist zu berücksichtigen, dass die parenterale Gabe von Novalgin mit einem höheren Risiko anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen verbunden ist. Daher muss sie beim liegenden Patienten und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Novalgin Ampullen werden intravenös oder intramuskulär injiziert. Die intramuskuläre Injektion sollte stets mit körperwarmer Lösung vorgenommen werden.

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) pro Minute (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Novalgin 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. Siehe Abschnitt 6.2.

#### 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),
- bei bestehender Hypotonie und instabiler Kreislaufsituation,
- 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/mm<sup>3</sup>) 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.

Bei der Wahl der Art der Verabreichung muss berücksichtigt werden, dass die parenterale Behandlung mit einem höheren Risiko für anaphylaktische/anaphylaktoide 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).

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:

- zu schneller intravenöser Injektion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8),
- 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.

Die intravenöse Injektion muss sehr langsam verabreicht werden (nicht mehr als 1 ml/Minute), um zu gewährleisten, dass die Injektion bei den ersten Anzeichen einer anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion gestoppt werden kann, und um das Risiko von isolierten hypotensiven Reaktionen zu minimieren.

Novalgin 1,0 g Ampullen enthält 65,4 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 3,27 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Novalgin 2,5 g Ampullen enthält 163,5 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 8,18 % 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**

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.

Metamizol ist plazentagängig.

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 Prostaglandinsynthesehemmer ist, kann auch die Möglichkeit perinataler Komplikationen infolge einer Reduktion der kindlichen und mütterlichen Thrombozytenaggregabilität nicht ausgeschlossen werden.

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).

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )	<b>Sehr selten</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leukopenie, Thrombozyto- penie

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis < $1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis < $1/1.000$ )	<b>Sehr selten</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit 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
Gefäßerkrank- ungen	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)

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	<b>Sehr selten</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit 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)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort			Schmerzen an der Einstichstelle, lokale Reaktionen, Phlebitis	

### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

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, insbesondere nach parenteraler Applikation. 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 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.

### ***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 selten bis zu einem schweren Blutdruckabfall führen. Schnelle intravenöse Injektion erhöht das Risiko einer hypotensiven Reaktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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*

*Trasengasse 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. 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.

Metamizol kann auch solche Schmerzzustände beeinflussen, die ansonsten nur auf opiathältige Arzneimittel ansprechen. Metamizol erzeugt selbst bei hoher Dosierung im Gegensatz zu Opiaten weder Sucht noch Atemdepression. Es beeinträchtigt weder die Darmperistaltik noch die Wehentätigkeit.

### 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 i. m.-Lösung gemessen an der AUC für die 4-MAA-Plasmakonzentrationen beträgt 87 %.

#### 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  $5\pm 2$  ml/min, für AA  $38\pm 13$  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.

#### 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 Metabolite (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 tumor erzeugendes Potenzial. In zwei von drei Langzeituntersuchungen an der Maus wurden in hohen Dosen vermehrt Leberzelladenome beobachtet.

Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, 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 F<sub>1</sub>-Generation wurde nicht beeinträchtigt.

## **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 Arzneimitteln gemischt zu injizieren oder zu infundieren.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Zur einmaligen Anwendung, Restmengen verwerfen.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Novalgin 1,0 g Ampullen:*

Braunglasampullen (Glas-Typ I) zu je 2 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen: 3 x 2 ml, 10 x 2 ml, 10 x (10 x 2 ml) Bündelpackung.

*Novalgin 2,5 g Ampullen:*

Braunglasampullen (Glas-Typ I) zu je 5 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen: 5 x 5 ml

Bündelpackungen: 2 x (5 x 5 ml)

5 x (5 x 5 ml)

20 x (5 x 5 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Entnahme ist darauf zu achten, dass der Inhalt der Ampullen frei von Partikeln und Schwebstoffen ist.

Bei der Entnahme ist darauf zu achten, dass der sterile Inhalt nicht (mikrobiologisch) kontaminiert wird.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Opella Healthcare Austria GmbH

Turm A, 29. OG

Wienerbergstraße 11

1100 Wien

Österreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

*Novalgin 1,0 g Ampullen:* Z. Nr.: 3.191

*Novalgin 2,5 g Ampullen:* Z. Nr.: 5.139

### **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.