

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metamizol Kalceks 500 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 500 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat.
Eine Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat.
Eine Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 2500 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat.

1 ml Injektionslösung enthält 32,71 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, fast farblos bis bräunlich-gelbe Lösung, praktisch frei von Partikeln.
Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,0-8,0 und die Osmolalität 0,550-0,850 Osmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke akute oder chronische Schmerzen.
Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse oder intramuskuläre Anwendung wird nur empfohlen, wenn die orale Anwendung nicht geeignet ist (z. B. bei Erbrechen, Schluckstörungen, etc.). Es ist zu berücksichtigen, dass die parenterale Anwendung mit einem hohen Risiko anaphylaktischer / anaphylaktoider Reaktionen verbunden ist.

30 Minuten nach parenteraler Anwendung kann eine deutliche Wirkung erwartet werden. Die Wirkung hält in der Regel etwa 4 Stunden an.

Dosierung

Die Dosierung und Art der Anwendung hängen von der gewünschten analgetischen Wirkung und vom Zustand des Patienten ab. Die Dosierung richtet sich nach der Intensität der Schmerzen oder des Fiebers und der individuellen Empfindlichkeit, auf Metamizol Kalceks zu reagieren. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass die niedrigste schmerz- und fieberkontrollierende Dosis gewählt wird.

In Abhängigkeit von der Tagesmaximaldosis kann eine Einzeldosis bis zu 4-mal am Tag in Abständen von 6-8 Stunden gegeben werden.

Erwachsene und Jugendliche

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) können bis zu 1000 mg pro Einzeldosis erhalten.

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

Tabelle 1

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 reduziert 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.

Kinder und Jugendliche

Dosierung siehe Tabelle 1.

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.

Art der Anwendung

Zur intravenösen und intramuskulären Anwendung.

Es muss gewährleistet sein, dass die Injektion des Arzneimittels bei den ersten Anzeichen einer anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). Die parenterale Anwendung muss beim liegenden Patienten und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Um die Gefahr einer hypotensiven Reaktion zu minimieren, darf die intravenöse Injektion nur sehr langsam erfolgen, d.h. nicht schneller als 1 ml (entsprechend 500 mg Metamizol) pro Minute. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die hypotensive Reaktion nach der Injektion dosisabhängig ist, muss die Indikation für die parenterale Anwendung einer Einzeldosis von mehr als 1 g Metamizol mit sehr sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund von Nebenwirkungen ist das Arzneimittel nicht für eine langfristige (Monate) Anwendung geeignet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone (z. B. Phenazon, Propyphenazon) oder Pyrazolidine (z. B. Phenylbutazon, Oxyphenbutazon) (einschließlich vorheriger Reaktion mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Wirkstoffe) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Hypotonie oder instabile Hämodynamik;
- Störungen der Knochenmarksfunktion (z. B. nach Chemotherapie) oder Störung der Hämatopoese;
- Analgetika-Asthma-Syndrom oder Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d.h. Patienten, mit bekanntem Auftreten von Bronchospasmus oder anderen anaphylaktoiden Reaktionsformen (z. B. Urtikaria, Rhinitis, Angioödem) nach der Anwendung von Salicylaten, Paracetamol oder anderen nichtnarkotischen Analgetika wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen;
- akute intermittierende hepatische Porphyrie (Gefahr von Porphyrie-Attacken);
- angeborener Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Risiko einer Hämolyse);
- drittes Trimenon der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Agranulozytose

Eine durch die Anwendung von Metamizol verursachte Agranulozytose ist eine sehr seltene immunologisch vermittelte Reaktion, die mindestens eine Woche andauert. Sie kann lebensbedrohlich und sogar tödlich sein. Die charakteristischen Reaktionen der Agranulozytose sind nicht dosisabhängig und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Patienten sind anzuweisen, die Behandlung sofort abzubrechen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie eines der folgenden Symptome haben, die möglicherweise mit Neutropenie in Zusammenhang stehen können (< 1500 Neutrophile/mm³): Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Geschwüre im Mundbereich.

Bei Neutropenie muss die Behandlung sofort abgebrochen und sofort ein großes Blutbild erstellt werden. Die Blutwerte sind solange zu überwachen, bis sie sich wieder normalisiert haben.

Panzytopenie

Im Falle einer Panzytopenie muss die Behandlung sofort abgebrochen und das gesamte Blutbild muss überwacht werden, bis es sich verbessert.

Patienten sind anzuweisen, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie während der Behandlung mit Metamizol Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Bluterkrankung hindeuten (z. B. allgemeine Schwäche, Infektion, anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe).

Schwere Hautreaktionen

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit einer 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, muss Metamizol sofort abgesetzt werden, und die Behandlung mit Metamizol darf zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anaphylaktischer Schock

Er tritt vor allem bei empfindlichen Patienten auf, daher ist Metamizol Patienten mit Asthma oder Neurodermitis nur mit Vorsicht zu verordnen (siehe Abschnitt 4.3).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Bei der Wahl der Art der Anwendung ist zu berücksichtigen, dass die parenterale Anwendung mit einem höheren Risiko für anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen verbunden ist.

Es ist notwendig, die Injektion des Arzneimittels bei den ersten Anzeichen einer anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8) um das Risiko einer isolierten hypotensiven Reaktion auf ein Minimum zu reduzieren.

Es besteht ein erhebliches Risiko für schwere anaphylaktoide Reaktionen auf Metamizol bei den folgenden Patienten (siehe Abschnitt 4.3):

- Patienten mit Asthma bronchiale, vor allem mit gleichzeitiger Rhinitis mit Nasenpolypen;
- Patienten mit chronischer Urtikaria;
- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Alkohol, d.h. Patienten, die auf kleinste Mengen von Alkohol mit Niesen, Augentränen und Rötung des Gesichts reagieren; Alkoholintoleranz kann ein Hinweis auf ein bisher nicht erkanntes Analgetika-Asthma-Syndrom sein;
- Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Farbstoffen (z. B. Tartrazin) oder Konservierungsmitteln (z. B. Benzoate).

Vor der Anwendung von Metamizol ist eine ausführliche Anamnese durchzuführen. Bei Patienten mit besonderem Risiko für anaphylaktoide Reaktionen darf Metamizol nur nach sorgfältiger Nutzen /Risiko Abwägung der Behandlung angewendet werden. Wird die Anwendung von Metamizol selbst unter diesen Umständen für erforderlich gehalten, ist eine angemessene ärztliche Überwachung erforderlich, und es müssen Maßnahmen zur Behandlung eines möglichen Schocks getroffen werden.

Isolierte Hypotensive Reaktionen

Die Anwendung von Metamizol kann isolierte hypotensive Reaktionen auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen scheinen dosisabhängig zu sein, und sie treten nach einer parenteralen Anwendung mit höherer Wahrscheinlichkeit auf. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko von schweren hypotensiven Reaktionen dieser Art,

- wenn die intravenöse Injektion schnell verabreicht wird;
- bei Patienten mit Hypotonie, Volumenmangel oder Dehydration, instabilem Kreislauf oder beginnendem Kreislaufversagen;
- bei Patienten mit hohem Fieber.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die hypotensive Reaktion nach der Injektion dosisabhängig ist, muss die Indikation für die parenterale Anwendung einer Einzeldosis von mehr als 1 g Metamizol sehr sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Metamizol muss sorgfältig abgewogen werden, und wenn Metamizol selbst unter diesen Umständen angewendet wird, ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich. Es sind vorbeugende Maßnahmen (z. B. Kreislaufstabilisierung) erforderlich, um das Risiko von hypotensiven Reaktionen zu verringern.

Bei Patienten, bei denen es unbedingt erforderlich ist, jeglichen Blutdruckabfall zu vermeiden, d.h. Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit oder Patienten mit signifikanten Stenosen der hirnversorgenden Gefäße, darf Metamizol nur unter sorgfältiger Überwachung der Kreislauffunktion angewendet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wird empfohlen, hohe Dosen von Metamizol zu vermeiden, da die Eliminationsrate von Metamizol bei diesen Patienten vermindert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Es muss gewährleistet sein, dass die Injektion des Arzneimittels bei den ersten Anzeichen einer anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). und das Risiko einer isolierten hypotensiven Reaktion auf ein Minimum reduziert wird, indem die intravenöse Injektion sehr langsam erfolgt (höchstens 1 ml/min.) (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittelbedingter Leberschaden

Fälle von akuter Hepatitis, die ein vorwiegend hepatozelluläres Muster hatten und innerhalb weniger Tage bis einiger 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.

Metamizol Kalceks enthält Natrium

In einer Tagesdosis von bis zu 0,7 ml enthält dieses Arzneimittel weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d.h. es ist im nahezu „natriumfrei“.

Bei Anwendung einer Tagesdosis von 0,8 ml oder mehr (entsprechend mehr als 1 mmol Natrium) ist Folgendes zu beachten: Dieses Arzneimittel enthält 32,71 mg Natrium pro ml Lösung, entsprechend 1,64 % 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.

Metamizol kann die Hämatotoxizität von Methotrexat verstärken, insbesondere bei älteren Patienten. Diese Kombination ist deshalb zu vermeiden.

Die Kombination von Metamizol mit Acetylsalicylsäure kann die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher ist Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht anzuwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der 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 Wirkungen gefunden. In ausgewählten Fällen könnten Einzeldosen Metamizol während des ersten und zweiten Trimenons vertretbar sein, wenn keine anderen Behandlungsoptionen bestehen. Grundsätzlich wird die Anwendung von Metamizol während des ersten und zweiten Trimenons jedoch nicht empfohlen. Eine Anwendung während des dritten Trimenons geht mit Fetotoxizität einher (Einschränkung der Nierenfunktion und Konstriktion des Ductus arteriosus). Daher ist die Anwendung von Metamizol im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (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 jedoch keine Teratogenität (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 einmaligen Anwendung von Metamizol ist Müttern zu raten, die Muttermilch nach der Anwendung für 48 Stunden zu sammeln und zu verworfen.

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

In den empfohlenen Dosierungen beeinträchtigt dieses Arzneimittel das Konzentrations- und Reaktionsvermögen des Patienten nicht. Eine Überschreitung der empfohlenen Dosis kann zu einer Verschlechterung des Konzentrationsvermögens und der Reaktionsgeschwindigkeit führen, insbesondere in Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Metamizol wurde über schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Aplastische Anämie, Agranulozytose und Panzytopenie, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, Leukopenie und Thrombozytopenie. ¹
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaxie, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen: Haut- und Schleimhautsymptome (z. B. Juckreiz, Brennen, Rötung, Nesselsucht, Schwellung), Dyspnoe, und Magen-Darm-Symptome. In schweren Fällen: generalisierte Urtikaria, schweres Angioödem (einschließlich Angioödem im Larynxbereich), schwerer Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall (manchmal auch mit vorausgehendem Blutdruckanstieg) und Kreislaufschock. ² Asthmaanfälle (bei Patienten mit dem Analgetika-Asthma-Syndrom).
Nicht bekannt	Kounis-Syndrom.
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Isolierte hypotensive Reaktionen. ³
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Arzneimittelbedingter Leberschaden einschließlich akuter Hepatitis, Ikterus, erhöhter Leberenzyme (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Selten Nicht bekannt	Hautausschlag Fixes Arzneimittelexanthem, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom oder Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten Nicht bekannt	Verschlechterung der Nierenfunktionsstörung. ⁴ Interstitielle Nephritis.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Reaktion an der Injektionsstelle (Schmerzen und lokale Reaktion einschließlich Phlebitis).

- ¹ Diese Reaktionen werden als Immunreaktion angesehen. Sie können trotz einer vorangegangenen wiederholten Anwendung von Metamizol ohne Komplikationen auftreten. Agranulozytose mit entzündlichen Schleimhautveränderungen (z. B. im Mund-, Nasen-, Rachen-, Anal-, Genitalbereich), Halsschmerzen, Fieber (das andauert oder neu auftritt). Die Sedimentierung der roten Blutkörperchen ist stark beschleunigt, während die Lymphknotenschwellung mäßig ist oder fehlt. Bei Patienten, die Antibiotika erhalten, können die typischen Symptome einer Agranulozytose gering sein. Die Symptome einer Thrombozytopenie sind Blutungsneigung und das Auftreten von Petechien der Haut oder Schleimhaut.
- ² Können trotz einer vorangegangenen wiederholten Anwendung von Metamizol ohne Komplikationen auftreten; können sich während der Injektion oder ein paar Stunden danach entwickeln; meistens treten sie aber innerhalb der ersten Stunde nach der Anwendung auf.
- ³ Isolierte transiente hypotensive Reaktionen (möglicherweise arzneimittelinduziert, ohne andere begleitende Anzeichen von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen) können nach der Anwendung auftreten; in seltenen Fällen haben diese Reaktionen die Form eines kritischen Blutdruckabfalls. Eine schnelle intravenöse Injektion kann das Risiko solcher hypotensiver Reaktionen erhöhen.
- ⁴ Kann insbesondere bei Patienten mit anamnestischer Nierenerkrankung, akuter Verschlechterung der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen, in einigen Fällen mit Oligurie, Anurie oder Proteinurie) auftreten. In seltenen Fällen kann eine akute interstitielle Nephritis auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Nach akuter Überdosierung wurden Reaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verschlechterung der Nierenfunktion/akute Niereninsuffizienz (z. B. durch interstitielle Nephritis), und selten Symptome des zentralen Nervensystems (Schwindel, Somnolenz, Koma, Krämpfe) und Blutdruckabfall (manchmal bis zum Schock), sowie Herzrhythmusstörungen (Tachykardie) berichtet. Nach sehr hohen Dosen kann die Ausscheidung eines harmlosen Metaboliten (Ribonsäure) zu einer Rotfärbung des Urins führen.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) kann durch Hämodialyse, Hämofiltration, Hämo-perfusion oder Plasmafiltration eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Metamizol ist ein Analgetikum aus der Gruppe der Pyrazolone mit analgetischen, antipyretischen und spasmolytischen Wirkungen.

Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Einige Daten deuten darauf hin, dass Metamizol und sein Hauptmetabolit 4-N-Methylaminoantipyrin möglicherweise einen kombinierten zentralen und peripheren Wirkmechanismus haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach einer intravenösen Dosis beträgt die Plasmahalbwertszeit von Metamizol etwa 14 Minuten.

Biotransformation

Der aktive Hauptmetabolit ist 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA). Die klinische Wirksamkeit beruht hauptsächlich auf MAA, zu einem gewissen Ausmaß auch auf dem Metaboliten 4-Aminoantipyrin (AA). Die AUC-Werte für AA bilden etwa 25 % der AUC-Werte für MAA. Die Metaboliten 4-N-Acetylaminoantipyrin (AAA) und 4-N-Formylaminoantipyrin (FAA) haben keine klinischen Wirkungen. Die Pharmakokinetik aller Metaboliten ist nicht linear. Auf Grund der klinischen Bedeutung dieser Ergebnisse sind weitere Untersuchungen erforderlich. Bei einer Kurzzeitbehandlung ist die Akkumulation der Metaboliten von geringer Bedeutung. Die Proteinbindung beträgt für MAA 58 %, für AA 48 %, für FAA 18 % und 14 % für AAA.

Elimination

Etwa 96 % einer radioaktiv markierten intravenösen Dosis wurden im Urin und etwa 6 % in den Faeces ausgeschieden. Davon waren 3 ± 1 % MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA und 23 ± 4 % FAA.

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten erhöhte sich die Exposition (AUC) auf das 2- bis 3-Fache.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde nicht ausreichend untersucht. Verfügbare Daten legen nahe, dass die Elimination bestimmter Metaboliten (AAA und FAA) vermindert ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberzirrhose stieg nach einer Einzeldosis die Halbwertszeit von MAA und FAA auf etwa das 3-Fache (10 Std.) an, während für AA und AAA kein Anstieg erfasst wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die minimale letale Dosis von Metamizol bei Mäusen und Ratten: rund 4000 mg/kg Körpergewicht bei oraler Anwendung; rund 2300 mg Metamizol pro kg Körpergewicht oder 400 mg MAA pro kg Körpergewicht bei intravenöser Anwendung.

Zu den Anzeichen einer Vergiftung gehörten Tachypnoea, Sedierung und prämortale Krämpfe.

Chronische Toxizität

Intravenöse Injektionen von Metamizol bei Ratten (150 mg/kg/Tag) und Hunden (50 mg/kg/Tag) wurden nach einem Zeitraum von 4 Wochen toleriert.

An Ratten und Hunden wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten chronische Toxizitätsstudien nach oraler Verabreichung durchgeführt. Tägliche Dosen von bis zu 300 mg/kg Körpergewicht bei Ratten und bis zu 100 mg/kg bei Hunden zeigten keine Anzeichen einer Vergiftung. Höhere Dosen verursachten bei beiden Spezies Veränderungen in der klinischen Serumchemie und Häm siderose in der Leber und Milz; Anzeichen einer Anämie und Knochenmarkstoxizität wurden ebenfalls beobachtet.

Mutagenität

In der Literatur wurden sowohl positive als auch negative Ergebnisse beschrieben. *In vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen mit dem spezifischen, von Hoechst gesichteten Material zeigten jedoch keine Hinweise auf Mutagenität.

Karzinogenität

Lebenszeitstudien an Ratten und NMRI-Ratten ergaben keine karzinogene Wirkung von Metamizol.

Reproduktionstoxizität

Studien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure 3,6% (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Auf Grund möglicher Inkompatibilitäten darf das Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 oder 5 ml Lösung in einer braunen Typ I Glas Ampulle.

Packungsgrößen: 5, 10 oder 100 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung kann mit Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%), Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder mit Ringer-Lösung verdünnt werden. Diese Lösungen sind sofort anzuwenden, da ihre Stabilität begrenzt ist.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Lettland

Mitvertrieb:
EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005975.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14 Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig