

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metamizol Aristo 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 71,3 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, längliche Filmtablette von etwa 21 mm Länge und 9 mm Breite mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metamizol Aristo wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren bei

- 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 Metamizol zu reagieren. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass die niedrigste schmerz- und fieberkontrollierende Dosis gewählt wird.

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) können bis zu 1000 mg Metamizol pro Einzeldosis einnehmen, und dies bis zu 4-mal am Tag in Abständen von 6–8 Stunden, entsprechend einer Tagesmaximaldosis von 4000 mg.

30 bis 60 Minuten nach oraler Anwendung kann eine deutliche Wirkung erwartet werden.

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

Dauer der Anwendung

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

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.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Metamizol Aristo bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren wird aufgrund des festen Gehalts von 1000 mg Metamizol pro Tablette nicht empfohlen. Andere Darreichungsformen/Stärken sind verfügbar, die eine angemessene Dosierung bei jüngeren Kindern ermöglichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten nicht zerkaut werden und sind mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone oder Pyrazolidine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit schweren Hautreaktionen nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Agranulozytose in der Anamnese, die durch Metamizol, andere Pyrazolone oder Pyrazolidine ausgelöst wurde
- beeinträchtigte Knochenmarkfunktionen oder Erkrankungen des blutbildenden Systems (z. B. nach Zytostatikabehandlung)
- Patienten mit bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d. h. Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktoiden Reaktionsformen (z. B. Urtikaria, Rhinitis, Angioödem) auf Salicylate, Paracetamol oder andere nicht narkotische Analgetika, wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen, reagieren
- genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolyse-risiko)
- akute intermittierende hepatische Porphyrrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrrie-Attacke)

- drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Agranulozytose

Die Behandlung mit Metamizol kann eine Agranulozytose auslösen, die tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.8). Sie kann auch auftreten, wenn Metamizol früher ohne Komplikationen angewendet wurde.

Eine durch Metamizol ausgelöste Agranulozytose ist eine idiosynkratische Nebenwirkung. Sie ist nicht dosisabhängig und kann jederzeit während der Behandlung und auch kurz nach deren Beendigung auftreten.

Patienten müssen angewiesen werden, ihre Behandlung abubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen, falls Symptome auftreten, die auf eine Agranulozytose hinweisen (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhafte Schleimhautveränderungen, insbesondere im Mund, in der Nase und im Rachen oder im Genital- oder Analbereich).

Wenn Metamizol gegen Fieber angewendet wird, können einige Symptome einer beginnenden Agranulozytose unbemerkt bleiben. Ebenso können die Symptome bei Patienten mit Antibiotikatherapie verschleiert werden.

Bei Auftreten von Symptomen, die auf eine Agranulozytose hinweisen, muss sofort ein Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) erstellt werden und die Behandlung muss unterbrochen werden, bis die Ergebnisse vorliegen. Wenn sich der Verdacht auf eine Agranulozytose bestätigt, darf die Behandlung nicht wieder begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bereits bei Auftreten einer Neutropenie (< 1500 Neutrophile/mm³) muss die Behandlung sofort abgebrochen und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert.

Thrombozytopenie

Wenn Anzeichen einer Thrombozytopenie wie eine verstärkte Blutungsneigung und Petechien auf der Haut und den Schleimhäuten (siehe Abschnitt 4.8) auftreten, muss sofort die Anwendung von Metamizol Aristo abgebrochen und das Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) kontrolliert werden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vorliegen.

Panzytopenie

Bei Auftreten einer Panzytopenie muss die Behandlung sofort abgebrochen und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sind darauf anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn während der Behandlung Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. allgemeines Unwohlsein, Infektionen, anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Metamizol Aristo enthält das Pyrazolonderivat Metamizol und ist assoziiert mit dem

Körpergewicht		Einzeldosis		Tagesmaximaldosis	
kg	Alter	Tabletten	mg	Tabletten	mg
> 53	≥ 15 Jahre	½ – 1	500 – 1000	4	4000

Metamizol Aristo 1000 mg Filmtabletten

seltener, aber lebensbedrohlichen Risiko eines Schocks (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko möglicherweise schwerwiegender anaphylaktoider Reaktionen auf Metamizol Aristo 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) oder Konservierungsmitteln (z. B. Benzoate)
- Alkoholintoleranz. Solche Patienten reagieren schon auf geringe Mengen an alkoholischen Getränken mit Symptomen wie Niesen, Augentränen und starker Gesichtsrötung. Eine solche Alkoholintoleranz kann ein Hinweis auf ein bisher nicht diagnostiziertes Analgetika-Asthma-Syndrom sein (siehe Abschnitt 4.3)

Zu einem anaphylaktischen Schock kann es vorwiegend bei empfindlichen Patienten kommen. Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung bei Patienten mit Asthma oder Atopie geboten.

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

Patienten, die auf Metamizol anaphylaktoide Reaktionen zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere nicht-narkotische Analgetika zu reagieren. Patienten, die auf andere nicht narkotische Analgetika eine anaphylaktische oder andere immunologisch vermittelte Reaktion zeigen, haben ebenfalls ein hohes Risiko, entsprechend auf Metamizol zu reagieren.

Patienten, die auf Metamizol eine anaphylaktische oder eine andere immunologisch vermittelte Reaktion (z. B. Agranulozytose) zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere Pyrazolone und Pyrazolidine zu reagieren.

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 Metamizol 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).

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 Metamizol-Behandlung. 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.

Vereinzelte hypotensive Reaktionen

Metamizol Aristo 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.

Das Risiko für solche Reaktionen ist ebenfalls erhöht bei:

- Patienten mit z. B. vorbestehender Hypotonie, Volumenmangel oder Dehydratation, instabilem Kreislauf oder beginnendem Kreislaufversagen (wie z. B. bei Patienten mit Herzinfarkt oder Polytrauma)
- Patienten mit hohem Fieber

Deshalb muss bei diesen Patienten die Indikation sorgfältig geprüft werden und eine engmaschige Überwachung erfolgen. Vorbeugende Maßnahmen (z. B. Kreislaufstabilisierung) können erforderlich sein, um das Risiko von hypotensiven Reaktionen zu reduzieren.

Bei Patienten, bei denen eine Senkung des Blutdrucks auf jeden Fall vermieden werden muss, wie z. B. bei schwerer koronarer Herzkrankheit oder relevanten Stenosen der hirnversorgenden Gefäße, darf Metamizol Aristo nur unter sorgfältiger Überwachung der hämodynamischen Parameter angewendet werden.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollte Metamizol Aristo nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss auf Laboruntersuchungen

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

Sonstige Bestandteile

Natrium

Metamizol Aristo enthält 71,3 mg Natrium pro Filmtablette, entsprechend 3,56 % 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Metamizol und Chlorpromazin kann zu einer schweren Hypothermie führen.

Die zusätzliche Gabe von Metamizol zu Methotrexat kann die Hämatotoxizität von Methotrexat verstärken, insbesondere bei älteren Patienten. Diese Kombination sollte deshalb vermieden werden.

Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte 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 ande-

ren Behandlungsoptionen bestehen. Im Allgemeinen wird die Anwendung von Metamizol während des ersten und zweiten Trimenons jedoch nicht empfohlen. Eine Anwendung während des dritten Trimenons geht mit fetotoxischen Wirkungen 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. Obwohl Metamizol ein nur schwacher Prostaglandinsynthese-Hemmer ist, kann 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 Wirkungen (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 insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Metamizol sind auf Überempfindlichkeitsreaktionen zurückzuführen. Die wichtigsten sind Schock und Agranulozytose. Diese Reaktionen treten selten oder sehr selten auf, sind aber lebensbedrohlich und können auch auftreten, wenn Metamizol zuvor ohne Komplikationen angewendet wurde.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie

Sehr selten: Agranulozytose, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, Thrombozytopenie

Nicht bekannt: Aplastische Anämie, Panzytopenie, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

Diese Reaktionen können auch auftreten, wenn Metamizol zuvor ohne Komplikationen angewendet wurde.

Das Risiko einer Agranulozytose ist nicht dosisabhängig und kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. 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 Anzeichen allerdings minimal sein. Eine Lymphknoten- oder Milzschwellung ist gering oder fehlt ganz. Die Blutsenkung ist stark beschleunigt, die Granulozyten sind erheblich vermindert oder sie fehlen vollständig. Im Allgemeinen, aber nicht immer, finden sich normale Werte für Hämoglobin, Erythrozyten und Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Heilung ist das sofortige Absetzen entscheidend. Daher wird dringend empfohlen, Metamizol Aristo sofort abzusetzen und nicht erst die Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchungen abzuwarten, wenn es zu einer unerwarteten Verschlechterung des Allgemeinbefindens kommt, das Fieber nicht abklingt oder neu auftritt oder schmerzhafte Schleimhautveränderungen insbesondere im Mund-, Nasen- und Rachenraum auftreten.

Zu den typischen Anzeichen einer Thrombozytopenie gehören eine verstärkte Blutungsneigung und/oder Petechien auf der Haut und den Schleimhäuten.

Bei Auftreten einer Panzytopenie muss die Anwendung von Metamizol Aristo sofort abgebrochen und das gesamte Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert hat (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen *

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

Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock *

* Diese Reaktionen treten insbesondere nach parenteraler Anwendung von Metamizol auf und können schwerwiegend und lebensbedrohlich sein, in manchen Fällen sogar mit tödlichem Ausgang. Sie können auch auftreten, wenn Metamizol bei früheren Gelegenheiten ohne Komplikationen vertragen wurde.

Solche Reaktionen können sich während der Injektion, unmittelbar nach einer Anwendung, aber auch Stunden später entwickeln.

Sie treten allerdings überwiegend während der ersten Stunde nach der Anwendung auf. Leichtere Reaktionen manifestieren sich typischerweise in Haut- und Schleimhautreaktionen (wie z. B. Juckreiz, Brennen, Rötung, Urtikaria, Schwellungen), Dyspnoe und seltener gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Übelkeit, Dyspepsie, Erbrechen). Solche leichteren Reaktionen können in schwere Formen übergehen mit generalisierter Urtikaria, schweren Angioödem (auch im Larynxbereich), schwerem Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall (manchmal auch mit vorausgehendem Blutdruckanstieg), Kreislaufschock. Bei Patienten mit Analgetika-Asthma-Syndrom manifestieren sich Unverträglichkeitsreaktionen typischerweise in Form von Asthmaanfällen.

Bei den ersten Anzeichen eines Schocks, wie z. B. kalter Schweiß, Schwindel, Benommenheit, Hautverfärbung, Unwohlsein in der Herzgegend, sollten die erforderlichen Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Daher ist Metamizol bei Auftreten von Hautreaktionen sofort abzusetzen.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Kounis-Syndrom.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotensive Reaktionen während oder nach der Anwendung, diese können pharmakologisch bedingt und nicht von anderen Anzeichen einer anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktion begleitet sind. Solche Reaktionen können zu einem schweren Blutdruckabfall führen.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: gastrointestinale Blutungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Fixes Arzneimittellexanthem

Selten: Ausschlag (makulopapulöses Exanthem).

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) können auftreten.

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 An-

Metamizol Aristo 1000 mg Filmtabletten

ARISTO
Pharma GmbH

urie oder ein akutes Nierenversagen entwickeln kann, akute interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Über eine Rotfärbung des Urins ist berichtet worden, die auf dem harmlosen, in geringer Konzentration vorliegenden Metamizol-Metaboliten Rubazonsäure beruhen kann.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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).

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

Im Zusammenhang mit akuter Überdosierung wurden Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Abdominalbereich, eine Einschränkung der Nierenfunktion/akutes Nierenversagen (z. B. in Form einer interstitiellen Nephritis) und – seltener – zentralnervöse Symptome (Schwindel, Somnolenz, Koma, Krämpfe) und Blutdruckabfall bis hin zum Schock und Tachykardie beobachtet. Nach sehr hohen Dosen kann die Ausscheidung von Rubazonsäure eine Rotverfärbung des Urins verursachen.

Therapeutische Maßnahmen

Für Metamizol ist kein spezifisches Antidot bekannt. Liegt die Einnahme von Metamizol nur kurz zurück, kann versucht werden, die Aufnahme in den Körper durch Maßnahmen der primären Detoxifikation (z. B. Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (z. B. Aktivkohle) zu begrenzen. Der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) kann durch Hämodialyse, Hämofiltration, Hämoderfusion oder Plasmafiltration eliminiert werden.

Die Behandlung der Intoxikation kann, ebenso wie die Prävention von schweren Komplikationen, allgemeine und spezielle intensivmedizinische Überwachung und Behandlung erforderlich machen.

Sofortmaßnahmen bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Schock)

Bei den ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria und Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbrüche, Übelkeit) ist Metamizol abzusetzen. Es sollte ein venöser Zugang gelegt werden. Neben gebräuchlichen Notfallmaßnahmen wie Kopf-Oberkörper-Tieflage (Trendelenburg-Lagerung), Freihalten der Atemwege, Sauerstoffgabe kann die Gabe von Sympathomimetika, Volumenexpandern oder Glukokortikoiden erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Metamizol ist ein Pyrazolonderivat und hat analgetische, antipyretische und spasmolytische Eigenschaften. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Einige Studienergebnisse zeigen, dass Metamizol und der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) vermutlich sowohl einen zentralen als auch einen peripheren Wirkmechanismus haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Biotransformation

Metamizol wird nach oraler Anwendung vollständig zum pharmakologisch wirksamen 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA) hydrolysiert. Die Bioverfügbarkeit von MAA liegt bei ca. 90 % und ist nach oraler Anwendung etwas höher als nach parenteraler Anwendung. Die gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten hat keinen relevanten Einfluss auf die Kinetik von Metamizol.

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

Die klinische Wirksamkeit beruht hauptsächlich auf MAA, zu einem gewissen Ausmaß auch auf dem Metaboliten 4-Aminoantipyrin (AA). Die AUC-Werte für AA betragen ca. 25 % der AUC-Werte für MAA. Die Metaboliten 4-N-Acetylaminoantipyrin (AAA) und 4-N-Formylaminoantipyrin (FAA) sind anscheinend pharmakologisch inaktiv.

Zu beachten ist, dass alle Metaboliten eine nicht lineare Pharmakokinetik besitzen. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht bekannt. Bei einer Kurzzeitbehandlung ist die Akkumulation der Metaboliten von geringer Bedeutung.

Verteilung

Metamizol ist plazentagängig. Die Metaboliten von Metamizol werden in die Muttermilch ausgeschieden.

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

Elimination

Nach intravenöser Anwendung beträgt die Plasmahalbwertszeit für Metamizol ca. 14 Minuten. Etwa 96 % einer radioaktiv markierten Dosis werden nach intravenöser Anwendung im Urin und etwa 6 % in den Faeces wiedergefunden. Nach einer oralen Einzeldosis konnten 85 % der im Urin ausgeschiedenen Metaboliten identifiziert werden. Davon waren 3 ± 1 % MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA und 23 ± 4 % FAA. Die renale Clearance nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Metamizol betrug für

MAA 5 ± 2, für AA 38 ± 13, für AAA 61 ± 8 und für FAA 49 ± 5 ml/min. Die zugehörigen Plasmahalbwertszeiten waren 2,7 ± 0,5 Stunden für MAA, 3,7 ± 1,3 Stunden für AA, 9,5 ± 1,5 Stunden für AAA und 11,2 ± 1,5 Stunden für FAA.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen

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

Kinder und Jugendliche

Kinder zeigen eine schnellere Elimination der Metaboliten als Erwachsene.

Nierenfunktionsstörungen

Die verfügbaren Daten von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen eine verminderte Eliminationsgeschwindigkeit für einige Metaboliten (AAA und FAA). Deshalb sollten bei diesen Patienten hohe Dosen vermieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an verschiedenen Tierarten vor. Ratten erhielten 6 Monate per os 100 bis 900 mg Metamizol pro kg Körpergewicht (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*-Studien zur Mutagenität widersprüchliche Ergebnisse in den gleichen Testsystemen vor.

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

In zwei von drei Langzeitstudien an der Maus wurden bei hohen Dosen vermehrt Leberzelladenome beobachtet.

Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

Embryonale Effekte wurden bei Kaninchen ab einer noch nicht maternaltoxischen täglichen Dosis von 100 mg pro kg KG beobachtet. Bei Ratten traten embryonale Wirkungen bei Dosen im maternaltoxischen Bereich auf. Tägliche Dosen oberhalb von 100 mg pro kg führten bei Ratten zu einer Verlängerung der Tragzeit und zu einer Beeinträchtigung des Geburtsvorgangs mit erhöhter Sterblichkeit von Mutter- und Jungtieren.

Fertilitätsprüfungen zeigten eine leicht verringerte Trächtigkeitsrate bei der Elterngeneration bei einer Dosis oberhalb von 250 mg

pro kg KG und Tag. Die Fertilität der F₁-Generation wurde nicht beeinträchtigt.

Die Metaboliten von Metamizol gehen in die Muttermilch über. Es liegen keine Erfahrungen über deren Auswirkungen auf den Säugling vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 8000

Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige PVC//Al-Blisterverpackungen oder undurchsichtige PVC/PE/PVDC//Al-Blisterverpackungen

Packungsgrößen: 6, 10, 20, 30, 50 oder 60 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: +49 30 71094-4200
 Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

7009501.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07.12.2023

10. STAND DER INFORMATION

12/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin