

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

Novalgin® Filmtabletten  
 Novalgin® 1 g-Injektionslösung  
 Novalgin® 2,5 g-Injektionslösung  
 Novalgin® Tropfen  
 Novalgin® Zäpfchen für Erwachsene  
 Novalgin® Zäpfchen für Kinder

Wirkstoff: Metamizol-Natrium 1H<sub>2</sub>O.

**2. Verschreibungsstatus/  
 Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung der Arzneimittel**

**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Pyrazolonderivat, Analgetikum, Antipyretikum

**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil**

*Novalgin Filmtabletten*

1 Filmtablette enthält  
 500 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

*Novalgin 1 g-Injektionslösung und*

*Novalgin 2,5 g-Injektionslösung*  
 1 ml Injektionslösung enthält  
 500 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

*Novalgin Tropfen*

1 ml (20 Tropfen) enthält  
 500 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O,  
 1 Tropfen enthält  
 25 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

*Novalgin Zäpfchen für Erwachsene*

1 Zäpfchen enthält  
 1000 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

*Novalgin Zäpfchen für Kinder*

1 Zäpfchen enthält  
 300 mg Metamizol-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

**3.3 Sonstige Bestandteile**

*Novalgin Filmtabletten*

Macrogol 4000, Macrogol 8000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Saccharin-Natrium 2 H<sub>2</sub>O, Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose

*Novalgin 1 g-Injektionslösung und*

*Novalgin 2,5 g-Injektionslösung*  
 Wasser für Injektionszwecke

*Novalgin Tropfen*

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H<sub>2</sub>O, Saccharin-Natrium 2 H<sub>2</sub>O, Essenz halb und halb, gereinigtes Wasser

*Novalgin Zäpfchen*

Phospholipide aus Sojabohnen, Hartfett

**4. Anwendungsgebiete**

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen,
- Koliken,
- Tumorschmerzen,
- Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind,
- Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

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

**5. Gegenanzeigen**

Novalgin darf nicht eingesetzt werden bei

- Patienten mit bekannter Allergie gegen Metamizol oder andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben) sowie gegen einen der sonstigen Bestandteile,
- Patienten mit bekanntem Analgetika-Asthmasyndrom oder Patienten mit bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d. h., Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktoiden Reaktionsformen auf Salizylate, Paracetamol oder andere nicht-narkotische Analgetika wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen reagieren,
- Patienten mit akut intermittierender hepatischer Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke),
- Patienten mit angeborenem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr),
- Patienten mit Störungen der Knochenmarksfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems,
- Säuglingen unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Anwendung vorliegt.

Bei bestehender Hypotonie und instabiler Kreislaufsituation darf Novalgin nicht parenteral verabreicht werden.

Bei Säuglingen (3 bis 11 Monate) darf die Injektionslösung nicht intravenös angewendet werden.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Metamizol ist plazentagängig. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass Metamizol zu einer Schädigung des Fetus führt. Allerdings gibt es keine ausreichenden klinischen Erfahrungen zur Anwendbarkeit von Metamizol in der Schwangerschaft. Daher wird empfohlen, es während der ersten drei Schwangerschaftsmonate nicht, und im folgenden Trimenon nur nach strenger ärztlicher Nutzen/Risiko-Abwägung anzuwenden. Obwohl Metamizol ein nur schwacher Prostaglandinsynthese-Hemmer ist, können die Möglichkeit eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus (Botalli) sowie perinatale Komplikationen infolge einer Reduktion der kindlichen und mütterlichen Thrombozytenaggregabilität nicht ausgeschlossen werden. Metamizol darf daher während des letzten Trimenon der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.

Die Metaboliten von Metamizol werden in die Milch ausgeschieden. Bis zu 48 Stunden nach Anwendung von Metamizol darf daher nicht gestillt werden.

**Hinweise**

Bei der Wahl der Applikationsweise ist zu bedenken, dass die parenterale Medikamentengabe mit einem höheren Risiko anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen verbunden ist.

Für die folgenden Patientengruppen ist die Gefahr möglicherweise schwerer anaphylaktoider Reaktionen auf Novalgin deutlich erhöht:

- Patienten mit Analgetika-Asthmasyndrom oder Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp (s. auch weiter oben),
- Patienten mit Asthma bronchiale, insbesondere mit gleichzeitig bestehender Rhinosinusitis und Nasenpolypen
- Patienten mit chronischer Urtikaria
- Patienten mit 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-Asthmasyndrom sein (siehe oben).
- Patienten mit Intoleranz gegenüber Farbstoffen (z. B. Tartrazin) bzw. Konservierungsmitteln (z. B. Benzoate).

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

Novalgin kann hypotensive Reaktionen auslösen (siehe auch unter 6. „Nebenwirkungen“). 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 unter 11. „Art und Dauer der Anwendung“),
- 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.

Bei diesen Patienten ist die Indikation sorgfältig zu prüfen und die Anwendung eng zu überwachen. Vorbeugende Maßnahmen (z. B. Kreislaufstabilisierung) können nötig 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 Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit oder relevanten Stenosen der hirnversorgenden Gefäße, darf Novalgin nur unter sorgfältiger Überwachung der hämodynamischen Parameter eingesetzt werden.

Um sicherzustellen, dass die Injektion bei den ersten Anzeichen von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen abgebrochen werden kann, und um das Risiko von hypotensiven Reaktionen zu minimieren, muss die intravenöse Gabe sehr langsam erfolgen (nicht schneller als 1 ml pro Minute).

Novalgin sollte bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (siehe unter 10. „Dosierung“).

**Hinweis zu den Darreichungsformen**

Wegen des Wirkstoffgehaltes sind die Filmtabletten und Zäpfchen für Erwachsene nicht für die Behandlung von Kindern unter 15 Jahre geeignet, und die Zäpfchen für Kinder sind nicht geeignet für die Behandlung von Kindern unter 4 Jahre (s. auch unter „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“).

**6. Nebenwirkungen**

**Anaphylaktoide und anaphylaktische Reaktionen**

Selten ( $\geq 0,01 - < 0,1$  %) kommt es zu anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktionen auf Novalgin, die sehr selten ( $< 0,01$  %) schwer und lebensbedrohlich verlaufen. Sie können auch auftreten, wenn Metamizol bei früheren Anlässen ohne Komplikationen angewendet wurde. Solche Reaktionen auf Medikamente 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 — gastrointestinales 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) und Kreislaufchock.

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

**Andere Haut- und Schleimhautreaktionen**

Neben den oben erwähnten Haut- und Schleimhautmanifestationen anaphylaktoider bzw. anaphylaktischer Reaktionen kann es gelegentlich ( $\geq 0,1 - < 1$  %) zu einem fixen Arzneimittelexanthem und in seltenen Fällen ( $\geq 0,01 - < 0,1$  %) zu anderen, in der Regel makulopapulösen, Exanthenen kommen, sowie sehr selten ( $< 0,01$  %) zu einem Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom.

**Hypotensive Reaktionen**

Während oder nach der Anwendung kommt es gelegentlich ( $\geq 0,1 - < 1$  %) zu hypotensiven Reaktionen, die möglicherweise pharmakologisch bedingt und nicht von anderen Zeichen einer anaphylaktoiden bzw. anaphylaktischen Reaktion begleitet sind. Eine solche Reaktion führt nur selten zu einem schweren Blutdruckabfall. Schnelle intravenöse Injektion erhöht das Risiko einer solchen hypotensiven Reaktion.

**Hämatologische Reaktionen**

Selten ( $\geq 0,01 - < 0,1$  %) kommt es zu Leukopenie und sehr selten ( $< 0,01$  %) zu Agranulozytose oder Thrombozytopenie (s. auch unter 8. Warnhinweise). Diese Reaktionen sind vermutlich immunologisch bedingt. Sie können auch auftreten, wenn Metamizol bei früheren Gelegenheiten ohne Komplikationen gegeben wurde.

**Dosierungstabelle:**

Alter (Gewicht)	Tabletten (Anzahl)	Tropfen (Anzahl)	Zäpfchen (Anzahl)	Injektionslösung
ab 15 Jahre (> 53 kg)	1–2	20–40	1 für Erw.	1–2 ml*)
13–14 Jahre (46–53 kg)	—	15–35	1 für Kinder	0,8–1,8 ml
10–12 Jahre (31–45 kg)	—	10–30	1 für Kinder	0,5–1,5 ml
7–9 Jahre (24–30 kg)	—	8–20	1 für Kinder	0,4–1 ml
4–6 Jahre (16–23 kg)	—	5–15	1 für Kinder	0,3–0,8 ml
1–3 Jahre (9–15 kg)	—	3–10	—	0,2–0,5 ml
3–11 Monate (5–8 kg)	—	2–5	—	0,1–0,2 ml (nur i.m.)

[1 Tablette enthält 500 mg Metamizol-Natrium; 1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium; 1 ml Injektionslösung enthält 500 mg Metamizol-Natrium; 1 Zäpfchen für Erwachsene enthält 1000 mg Metamizol-Natrium; 1 Zäpfchen für Kinder enthält 300 mg Metamizol-Natrium.]

\*) Bei Bedarf kann die Einzeldosis auf 5 ml und die Tagesdosis auf 10 ml Injektionslösung erhöht werden.

Zu den typischen Zeichen einer Agranulozytose gehören entzündliche Schleimhautveränderungen (z. B. im Mund-, Hals-, Anorektal- und Genitalbereich), Halsschmerzen, Fieber (einschließlich unerwartet andauerndem oder wieder einsetzendem Fieber). Bei Patienten, die Antibiotika erhalten, können diese Zeichen allerdings minimal sein. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist stark erhöht, während die Lymphknoten typischerweise nur leicht oder überhaupt nicht vergrößert sind. Auch eine unerwartete Verschlechterung des Allgemeinbefindens kann Hinweis auf das Vorliegen einer Agranulozytose sein.

**Sonstige Reaktionen**

Sehr selten ( $< 0,01$  %) kommt es zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion, wobei sich in einigen Fällen eine Proteinurie, Oligo- oder Anurie, bzw. ein akutes Nierenversagen, entwickeln kann. In sehr seltenen Fällen ( $< 0,01$  %) tritt eine akute interstitielle Nephritis auf.

Bei Injektionen können Schmerzen an der Einstichstelle und lokale Reaktionen, in sehr seltenen Fällen ( $< 0,01$  %) bis hin zu Phlebitiden, auftreten.

**Hinweis zum Reaktionsvermögen**

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 gefährliche Tätigkeiten verzichtet werden. Dies gilt insbesondere nach Einnahme von Alkohol.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Metamizol kann eine Abnahme der Cyclosporin-Serumspiegel bewirken; diese müssen daher überwacht werden, wenn gleichzeitig Novalgin angewendet wird.

**8. Warnhinweise**

Novalgin enthält das Pyrazolon-Derivat Metamizol und besitzt die seltenen aber le-

bensbedrohlichen Risiken des Schocks und der Agranulozytose (s. Nebenwirkungen).

Wenn Zeichen einer Agranulozytose oder Thrombozytopenie auftreten, muss sofort die Anwendung von Novalgin abgebrochen und das Blutbild (einschließlich Differentialblutbild) kontrolliert werden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vorliegen.

Auf äußerer Umhüllung:

**Warnhinweis:** Enthält Metamizol, Packungsbeilage beachten.

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Wegen der Möglichkeit von Inkompatibilitäten wird empfohlen, die Injektionslösung nicht mit anderen Therapeutika gemischt zu injizieren oder zu infundieren (zur Mischbarkeit mit Infusionslösungen siehe auch unter 11. „Art und Dauer der Anwendung“).

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

Die Dosierung richtet sich nach der Intensität der Schmerzen oder des Fiebers und der individuellen Empfindlichkeit, auf Novalgin zu reagieren. Die folgende Dosierungstabelle enthält die empfohlenen Einzeldosen für die jeweilige Darreichungsform von Novalgin. Siehe Dosierungstabelle

Bei parenteraler Applikation erhalten Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre im Allgemeinen 1 g bis 2,5 g Metamizol als Einzeldosis. Kleinkinder ab 1 Jahr und Kinder bis 14 Jahre erhalten im Allgemeinen als Einzeldosis 6 mg bis 16 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht. Säuglinge ab 3. Lebensmonat oder über 5 kg Körpergewicht erhalten 6 mg bis 16 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht ausschließlich intramuskulär.

Bei oraler und rektaler Applikation beträgt die Einzeldosis für alle Altersstufen 8 mg bis 16 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht.

Bei Fieber ist für Kinder eine Dosis von 10 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht im Allgemeinen ausreichend.

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

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

Ist der Effekt einer Einzeldosis unzureichend, oder ist er wieder abgeklungen, so kann diese üblicherweise bis zu viermal täglich verabreicht werden. Es sollte die niedrigste Schmerz- und Fieber-kontrollierende Dosis gewählt werden. Im Allgemeinen müssen bei Erwachsenen 5 g Metamizol pro Tag bzw. allgemein 70 mg Metamizol pro kg KG in 24 Stunden nicht überschritten werden, es sei denn, besondere klinische Umstände machen dies erforderlich.

**Dosierung bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion**

Da bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion die Eliminationsgeschwindigkeit vermindert ist, sollten hohe Dosen vermieden werden. Bei nur kurzzeitiger Anwendung ist keine Dosisreduktion notwendig. Zur Dosierung bei Langzeitanwendung liegen keine Erfahrungen vor.

Bei Patienten in höherem Lebensalter und Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist eine Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion in Erwägung zu ziehen.

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Die Applikationsart richtet sich nach dem gewünschten therapeutischen Effekt und dem Zustand des Patienten. In vielen Fällen ist die orale oder rektale Gabe ausreichend, um eine zufriedenstellende Wirkung zu erzielen. Ist ein schnell einsetzender Effekt erforderlich, oder ist die orale bzw. rektale Gabe nicht indiziert, wird die intravenöse oder intramuskuläre Injektion von Novalgin empfohlen. Bei der Wahl der Applikationsweise ist zu bedenken, dass die parenterale Medikamentengabe mit einem höheren Risiko anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen verbunden ist.

Säuglinge (3–11 Monate) erhalten Novalgin Injektionslösung ausschließlich intramuskulär.

Es wird empfohlen, die Tabletten unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit (etwa 1/2 bis 1 Glas) einzunehmen.

Novalgin Injektionslösung kann mit 5%iger Glukose-, 0,9%iger Kochsalz- oder Ringer-Laktat-Lösung gemischt bzw. verdünnt werden. Da solche Mischungen allerdings nur begrenzt stabil sind, müssen sie sofort infundiert werden.

Wegen der Möglichkeit von Inkompatibilitäten wird empfohlen, Novalgin Injektionslösung nicht zusammen mit anderen Medikamenten zu injizieren oder infundieren.

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

**Sicherheitsvorkehrungen bei der Injektion**

Die parenterale Gabe von Novalgin muss beim liegenden Patienten und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Um die Gefahr einer hypotensiven Reaktion zu minimieren und um sicherzustellen, dass die Injektion bei den ersten Zeichen einer anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Reaktion abgebrochen werden kann, darf die intravenöse Injektion von Novalgin nur sehr langsam erfolgen, d. h. nicht schneller als 1 ml (bzw. 0,5 g Metamizol) pro Minute.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

**Symptome der Intoxikation**

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) sowie Blutdruckabfall bis hin zum Schock sowie Herzrhythmusstörungen (Tachykardien) berichtet.

Nach sehr hohen Dosen kann die Ausscheidung eines harmlosen Metaboliten (Rubazonsäure) eine Rotverfärbung des Urins verursachen.

**Therapie von Intoxikationen**

Für Metamizol ist kein spezifisches Antidot bekannt. Liegt die Einnahme von Metamizol nur kurz zurück, kann versucht werden, die weitere systemische Resorption mittels Maßnahmen der primären Detoxifikation (z. B. Magenspülung) oder resorptionsmindernden Maßnahmen (z. B. Aktivkohle) zu begrenzen. Der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) kann durch Hämodialyse, Hämofiltration, Hämo-perfusion oder Plasmafiltration eliminiert werden.

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

**Sofortmaßnahmen bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Schock)**

Bei den ersten Anzeichen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria und Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit) Injektion abbrechen, Kanüle in der Vene belassen oder einen venösen Zugang schaffen. Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflege, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff!

Medikamentöse Sofortmaßnahmen:

- sofort Epinephrin (Adrenalin) i.v.  
Nach Verdünnen von 1 ml einer handelsüblichen Epinephrin-Lösung 1 : 1000 auf 10 ml oder unter Verwendung einer Epinephrin-Lösung 1 : 10 000 wird zunächst davon 1 ml (= 0,1 mg Epinephrin) unter Puls- und Blutdruckkontrolle langsam injiziert (cave: Herzrhythmusstörungen!). Die Epinephrin-Gabe kann wiederholt werden.

- danach Volumenssubstitution i.v., z. B. Volumenersatzmittel (Kolloide), Ringer-Laktat-Lösung.
- zusätzlich Glukokortikoide i.v., z. B. 250–1000 mg Methylprednisolon.  
Die Glukokortikoid-Gabe kann wiederholt werden.

Die Dosierungsangaben beziehen sich auf normalgewichtige Erwachsene, bei Kindern ist eine gewichtsbezogene Anpassung erforderlich. Je nach klinischer Symptomatik weitere Therapiemaßnahmen erwägen: z. B. künstliche Beatmung, Histaminantagonisten. Bei Kreislaufstillstand Reanimation entsprechend den üblichen Empfehlungen.

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**

**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

Metamizol ist ein Pyrazolonderivat mit analgetischen, antipyretischen und spasmolytischen Eigenschaften. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Einige Untersuchungsergebnisse zeigen, dass Metamizol und der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) vermutlich sowohl einen zentralen als auch einen peripheren Wirkmechanismus haben.

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

**a) Akute Toxizität**

Die akute Toxizität von Metamizol beträgt nach oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse ca. 4000 mg/kg Körpergewicht, nach intravenöser Gabe ca. 2300 mg/kg Körpergewicht. Zeichen einer Intoxikation sind Sedation, beschleunigte Atmung und prämortale Krämpfe.

**b) Chronische und subchronische Toxizität**

Tägliche, intravenöse Injektionen über 4 Wochen wurden von Ratten und Hunden bis zu 150 mg/kg schädigungsfrei vertragen.

Die orale Applikation über 6 Monate hatte bei Ratten bis zu 300 mg/kg und bei Hunden bis zu 100 mg/kg keine toxischen Symptome zur Folge. Höhere Dosen führten bei Ratten (bis 900 mg/kg) und Hunden (bis 600 mg/kg) zu einer Vermehrung von Retikulozyten und Heinz-Körpern, sowie dosisabhängig zu hämolytischer Anämie und funktionellen Nieren- und Leberveränderungen.

**c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

Es liegen sowohl Hinweise auf mutagene Wirkungen von Metamizol als auch negative Ergebnisse vor. In mehreren Langzeitversuchen mit Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf kanzerogene Wirkung. In zwei von drei Langzeituntersuchungen an der Maus wurden in hohen Dosen vermehrt Leberadenome beobachtet.

**d) Reproduktionstoxizität**

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogene Wirkung. Embryoletale Effekte traten ab 100 mg/kg auf. Bei Ratten führten höhere Dosen zu Be-

einträchtigungen der Geburt und 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.

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

**13.3 Pharmakokinetik**

Metamizol wird nach oraler Gabe 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 gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten hat keinen relevanten Einfluss auf die Kinetik von Metamizol.

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

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

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

Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasmahalbwertszeit für Metamizol ca. 14 Minuten. Etwa 96 % einer radioaktiv markierten Dosis werden nach intravenöser Gabe im Urin und etwa 6 % in den Faeces wiedergefunden. Nach einer oralen Einzeldosis konnten 85 % der im Urin ausgeschiedenen Metaboliten identifiziert werden. Davon waren 3 ± 1 % MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA und 23 ± 4 % FAA. Die renale Clearance nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Metamizol betrug für MAA 5 ± 2, für AA 38 ± 13, für AAA 61 ± 8 und für FAA 49 ± 5 ml/min. Die zugehörigen Plasmahalbwertszeiten waren 2,7 ± 0,5 Stunden für MAA, 3,7 ± 1,3 Stunden für AA, 9,5 ± 1,5 Stunden für AAA und 11,2 ± 1,5 Stunden für FAA.

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

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

Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

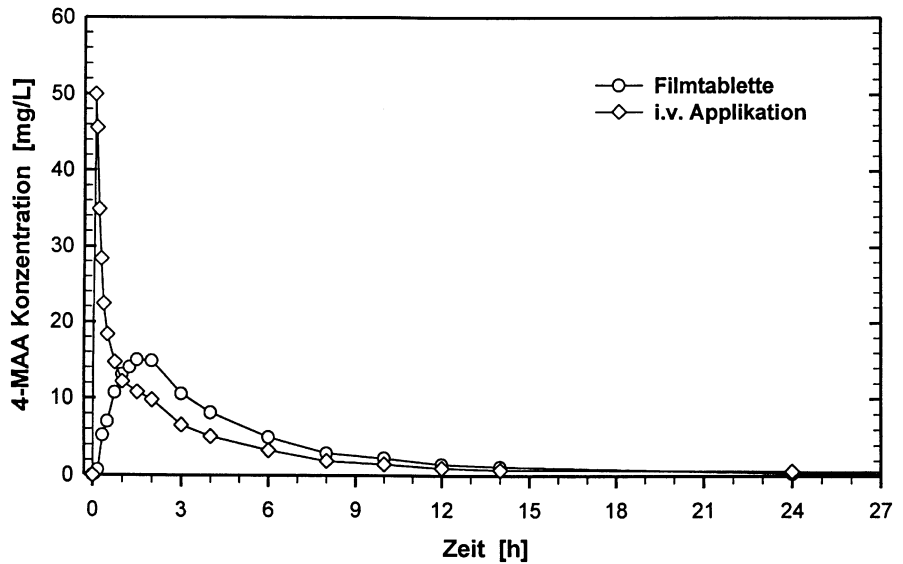


Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

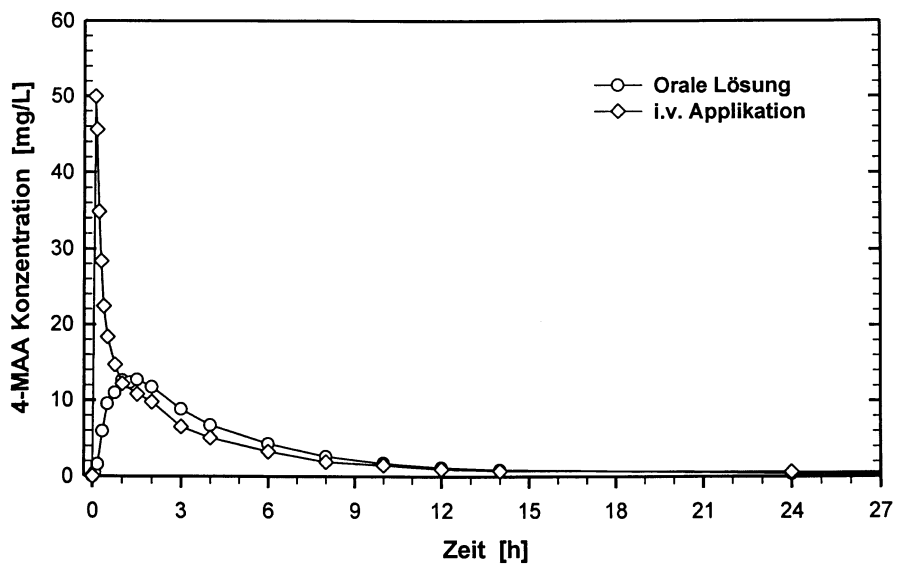
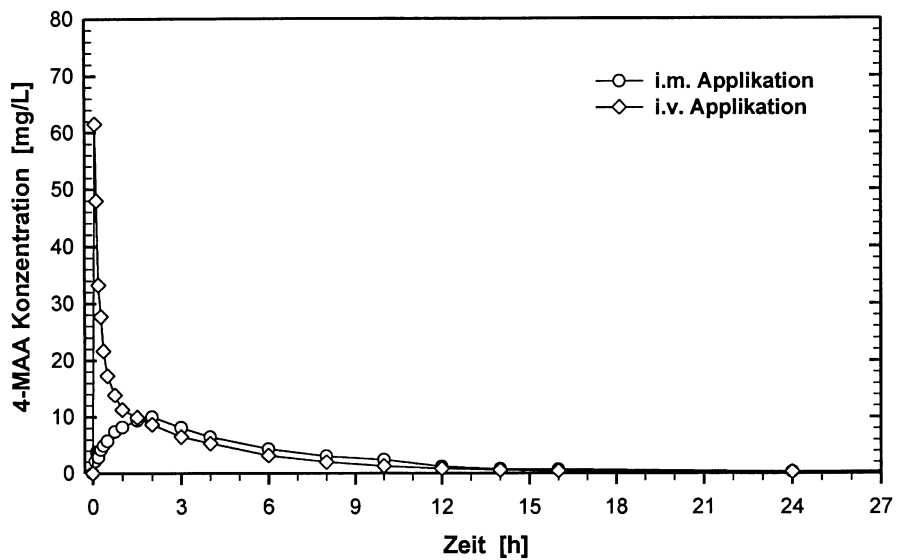


Abb. 3: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



13.4 Bioverfügbarkeit

Novalgin Filmtabletten

Eine im Jahre 1987 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung der Filmtablette an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (i.v. Applikation in 2 Minuten) für 4-MAA:

	Filmtablette (1 g)	i.v. Applikation (1 g)
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ) [mg/l]	17,3 ± 7,54	56,5 ± 12,2
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ) [h]	1,42 ± 0,54	Ende der Injektion
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [mg h/l]	80,9 ± 34,1	71,2 ± 13,7

(Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung)

Die absolute Bioverfügbarkeit der Filmtablette gemessen an der AUC für die 4-MAA Plasmakonzentrationen beträgt 93 %.

Novalgin Tropfen

Eine im Jahre 1987 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung der Tropfen an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (i.v. Applikation in 2 Minuten) für 4-MAA:

	Tropfen (1 g)	i.v. Applikation (1 g)
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ) [mg/l]	14,3 ± 2,89	56,5 ± 12,2
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ) [h]	1,15 ± 0,45	Ende der Injektion
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [mg h/l]	69,1 ± 19,6	71,2 ± 13,7

(Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung)

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

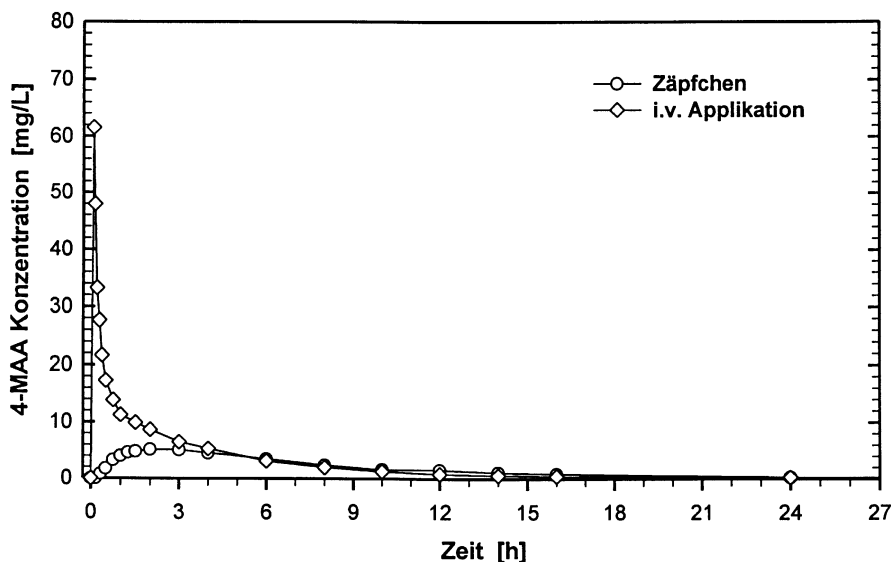
Novalgin Injektionslösung (i.m.)

Eine im Jahre 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit der i.m. Lösung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat: (i.v. Applikation in 2 Minuten) für 4-MAA:

	i.m. Applikation (1 g)	i.v. Applikation (1 g)
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ) [mg/l]	11,4 ± 3,12	62,1 ± 15,9
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ) [h]	1,67 ± 0,69	0,09 ± 0,02
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [mg h/l]	64,1 ± 14,8	67,8 ± 16,1

(Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung)

Abb. 4: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



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

Siehe Abbildung 3

Novalgin Zäpfchen für Erwachsene

Eine im Jahre 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung der Zäpfchen für Erwachsene an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat: (i.v. Applikation in 2 Minuten) für 4-MAA:

	Zäpfchen (1 g)	i.v. Applikation (1 g)
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ) [mg/l]	6,14 ± 1,91	62,1 ± 15,9
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ) [h]	2,40 ± 1,18	0,09 ± 0,02
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [mg h/l]	47,0 ± 22,2	67,8 ± 16,1

(Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung)

Die absolute Bioverfügbarkeit der Zäpfchen gemessen an der AUC für die 4-MAA Plasmakonzentrationen beträgt 54 %.

Novalgin Zäpfchen für Kinder

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung der Zäpfchen für Kinder an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat für 4-MAA:

	Zäpfchen für Kinder (300 mg)	i.v. Applikation (300 mg)
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ) [mg/l]	2,11 ± 0,56	15,4 ± 3,55
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ) [h]	2,83 ± 0,72	0,08 ± 0
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) (mg h/l)	19,1 ± 7,9	22,9 ± 7,14

(Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung)

Die absolute Bioverfügbarkeit der Zäpfchen für Kinder gemessen an der AUC für die 4-MAA Plasmakonzentrationen beträgt 61 %.

Siehe Abbildung 5

14. Sonstige Hinweise

Patienten, die auf Novalgin anaphylaktische Reaktionen zeigen, sind auch besonders gefährdet, in gleicher Weise auf andere nicht-narkotische Analgetika zu reagieren. Patienten, die auf Novalgin 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.

15. Dauer der Haltbarkeit

Novalgin Filmtabletten, Injektionslösung, Zäpfchen für Erwachsene und Kinder sind 5 Jahre haltbar. Novalgin Tropfen sind 3 Jahre haltbar.

Nach Anbruch der Flasche beträgt die Haltbarkeit von Novalgin Tropfen 6 Monate.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Die Zäpfchen dürfen nicht über +30 °C aufbewahrt werden.

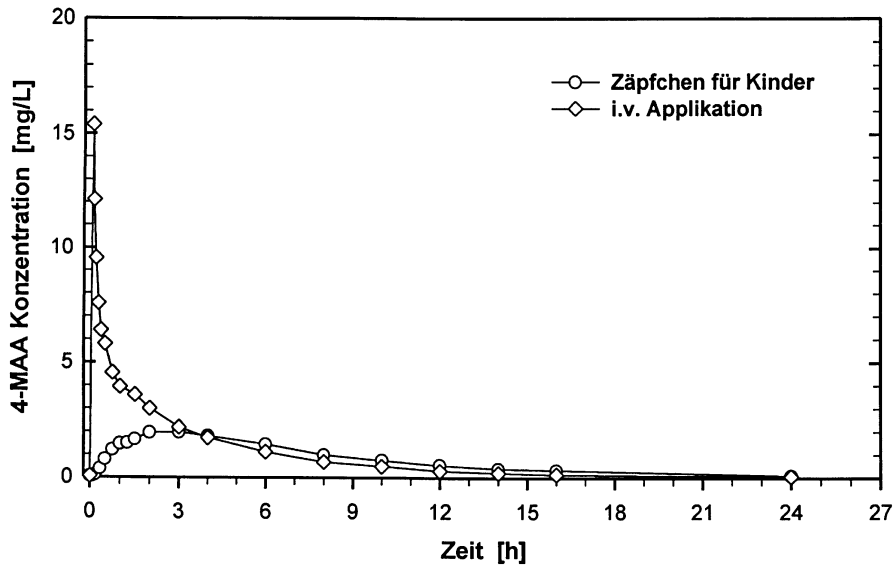
Injektionslösungen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Novalgin Filmtabletten

10 [N1], 20 [N2] und 50 [N3] Stück sowie Krankenhauspackungen zu 300 und 500 (Schüttpackung) Stück

Abb. 5: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



#### Novalgin 1 g-Injektionslösung

5 × 2 ml [N1], 10 × 2 ml [N2] sowie Krankenhauspackungen zu 100 × 2 ml

#### Novalgin 2,5 g-Injektionslösung

4 × 5 ml [N1] sowie Krankenhauspackungen zu 20 × 5 ml

#### Novalgin Tropfen

20 ml [N1], 50 ml [N2] und 100 ml [N3] sowie Krankenhauspackungen zu 5 × 40 ml

#### Novalgin Zäpfchen für Erwachsene

10 Stück [N1] sowie Krankenhauspackungen zu 20 Stück

#### Novalgin Zäpfchen für Kinder

5 Stück [N1]

### 18. Stand der Information

Februar 2003

### 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Aventis Pharma  
Deutschland GmbH  
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:  
Postfach 11 09  
D-65796 Bad Soden

Telefon: (0 69) 3 05-2 20 44  
Telefax: (0 69) 3 05-2 31 00  
E-Mail: callcenter@aventis.com

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf