

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Novalgin Zäpfchen für Erwachsene
1 g
Novalgin Zäpfchen für Kinder
0,3 g

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Novalgin Zäpfchen für Erwachsene
1 Zäpfchen enthält 1 g Metamizol-Natrium-Monohydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Enthält Phospholipide aus Sojabohnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Novalgin Zäpfchen für Kinder
1 Zäpfchen enthält 0,3 g Metamizol-Natrium-Monohydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Enthält Phospholipide aus Sojabohnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen, torpedogeformt, gelblich weiß, geruchlos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 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.

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.

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

Novalgin Zäpfchen für Kinder

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

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

Alter (Körpergewicht)	Einzeldosis	Tagesmaximaldosis
4–6 Jahre (19–23 kg)	1 Zäpfchen für Kinder (entsprechend 300 mg Metamizol)	Bis zu 3 Zäpfchen für Kinder (entsprechend bis zu 900 mg Metamizol)
7–9 Jahre (24–30 kg)	1 Zäpfchen für Kinder (entsprechend 300 mg Metamizol)	Bis zu 4 Zäpfchen für Kinder (entsprechend bis zu 1200 mg Metamizol)
10–12 Jahre (31–45 kg)	1 Zäpfchen für Kinder (entsprechend 300 mg Metamizol)	Bis zu 5 Zäpfchen für Kinder (entsprechend bis zu 1500 mg Metamizol)
13–14 Jahre (46–53 kg)	1 Zäpfchen für Kinder (entsprechend 300 mg Metamizol)	Bis zu 6 Zäpfchen für Kinder (entsprechend bis zu 1800 mg Metamizol)

Die Anwendung von Novalgin Zäpfchen für Kinder bei Kindern unter 4 Jahren wird aufgrund des festen Gehalts von 300 mg Metamizol pro Zäpfchen nicht empfohlen. Andere Darreichungsformen sind verfügbar, die eine angemessene Dosierung bei kleineren Kindern ermöglichen. Für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) sind andere Stärken oder Darreichungsformen verfügbar.

Novalgin Zäpfchen für Erwachsene

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg) können 1000 mg Metamizol pro Einzeldosis anwenden. In Abhängigkeit von der Tagesmaximaldosis kann eine Einzeldosis bis zu 4-mal am Tag in Abständen von 6–8 Stunden angewendet werden, entsprechend einer Tagesmaximaldosis von 4000 mg.

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Novalgin Zäpfchen für Erwachsene bei Kindern unter 15 Jahren wird aufgrund des festen Gehalts von 1000 mg Metamizol pro Zäpfchen nicht empfohlen. Andere Darreichungsformen sind verfügbar, die eine angemessene Dosierung bei kleineren Kindern ermöglichen.

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.

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.

Art der Anwendung

Rektale Anwendung.

Novalgin steht in verschiedenen Darreichungsformen zur Verfügung. Die Wahl der Applikationsart richtet sich nach dem gewünschten therapeutischen Effekt und dem Zustand des Patienten. In vielen Fällen ist die orale 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. 30 bis 60 Minuten nach oraler und 30 Minuten nach parenteraler Gabe kann eine deutliche Wirkung erwartet werden. Bei der Wahl der Applikationsweise ist zu bedenken, dass die parenterale Medikamentengabe mit einem höheren Risiko anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen verbunden ist.

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine. Dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose oder schweren Hautreaktionen nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- 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,
- Störungen der Knochenmarkfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder

Körpergewicht		Einzeldosis		Tagesmaximaldosis	
kg	Alter	Zäpfchen	mg	Zäpfchen	mg
> 53	≥ 15 Jahre	1	1000	4	4000

Novalgin® Zäpfchen für Erwachsene

Novalgin® Zäpfchen für Kinder

Erkrankungen des hämatopoetischen Systems,

- genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr),
- akute intermittierende hepatische Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke),
- drittes Trimenon der Schwangerschaft,
- Überempfindlichkeit gegenüber Soja oder Erdnuss.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Novalgin enthält das Pyrazolonderivat Metamizol und besitzt die seltenen, aber lebensbedrohlichen Risiken des Schocks und der Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.8).

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

Patienten, die auf Novalgin 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.

Patienten, die auf andere Pyrazolone, Pyrazolidine oder andere nicht narkotische Analgetika eine anaphylaktische oder andere immunologisch vermittelte Reaktion zeigen, besitzen ebenfalls ein hohes Risiko, entsprechend auf Novalgin zu reagieren.

Agranulozytose

Bereits bei Auftreten einer Neutropenie (< 1.500 Neutrophile/mm³) muss die Behandlung sofort abgebrochen und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert.

Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten der folgenden Zeichen und Symptome die Anwendung dieses Arzneimittels sofort abzubrechen und einen Arzt aufzusuchen: unerwartete Verschlechterung des Allgemeinbefindens (wie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden), nicht abklingendes oder neu auftretendes Fieber sowie schmerzhafte Schleimhautveränderungen, besonders im Mund-, Nasen- und Rachenraum oder im Genital- oder Analbereich. Die Anwendung von Novalgin muss sofort abgebrochen und das Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) kontrolliert werden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.8).

Thrombozytopenie

Wenn Zeichen einer Thrombozytopenie wie eine verstärkte Blutungsneigung und Petechien auf der Haut und den Schleimhäuten (siehe Abschnitt 4.8) auftreten, muss sofort die Anwendung von Novalgin 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 sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort den Arzt aufsuchen sollten, wenn während der Behandlung Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. allgemeines Unwohlsein, Infektion, anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

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

Die Gefahr möglicherweise schwerer anaphylaktoider Reaktionen auf Novalgin 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).

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

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 (siehe auch Abschnitt 4.3). Wird Novalgin in solchen Fällen gegeben, ist der Patient engmaschig ärztlich zu überwachen und Notfallbereitschaft sicherzustellen.

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).

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.

Isolierte 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 Abschnitt 4.2),
- 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 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. bei schwerer koronarer Herzkrankheit oder relevanten Stenosen der hirnversorgenden Gefäße.

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

Auf äußerer Umhüllung:

Warnhinweis: Enthält Metamizol.

Bei der Anwendung von Novalgin Zäpfchen kann es wegen des Hilfsstoffs Hartfett bei

gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit solcher Kondome kommen.

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 Anwendung von Novalgin und Chlorpromazin kann eine schwere Hypothermie auftreten.

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 Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

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

Einfluss auf Untersuchungsmethoden

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Metamizol bei Schwangeren vor.

Basierend auf publizierten Daten zu Schwangeren, die während des ersten Trimenons Metamizol ausgesetzt waren (n = 568), wurden keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Effekte gefunden. In Einzelfällen könnten Einzeldosen Metamizol während des ersten und zweiten Trimenons vertretbar sein, wenn keine anderen Behandlungsoptionen bestehen. Generell wird die Anwendung von Metamizol während des ersten und zweiten Trimenons jedoch nicht empfohlen. Eine Anwendung wäh-

rend des dritten Trimenons geht mit fetotoxischen Effekten einher (Einschränkung der Nierenfunktion und Konstriktion des Ductus arteriosus), weshalb die Anwendung von Metamizol im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3). Im Falle einer versehentlichen Anwendung von Metamizol im dritten Trimenon sollten Fruchtwasser und Ductus arteriosus mittels Ultraschall und Echokardiographie untersucht werden. Obwohl Metamizol ein nur schwacher Prostaglandinsynthese-Hemmer ist, kann auch die Möglichkeit perinataler Komplikationen infolge einer Reduktion der kindlichen und mütterlichen Thrombozytenaggregabilität nicht ausgeschlossen werden.

Metamizol passiert die Plazentaschranke.

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

Stillzeit

Die Abbauprodukte von Metamizol gehen in beträchtlicher Menge in die Muttermilch über und ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere eine wiederholte Anwendung von Metamizol während der Stillzeit muss vermieden werden. Im Falle einer Einzelanwendung von Metamizol ist Müttern zu raten, die Muttermilch für 48 Stunden nach der Anwendung zu sammeln und zu verwerfen.

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

Im empfohlenen Dosisbereich ist keine Beeinträchtigung des Konzentrations- und Reaktionsvermögens bekannt. Vorsichtshalber sollte aber, zumindest bei höheren Dosierungen, die Möglichkeit einer Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden und auf das Bedienen von Maschinen, das Führen von Fahrzeugen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten verzichtet werden. Dies gilt besonders im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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)

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 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 angewendet wird.

Diese Reaktion ist nicht dosisabhängig und kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Sie 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Heilung ist das sofortige Absetzen entscheidend. Daher wird dringend empfohlen, Novalgin *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 besonders im Mund-, Nasen- und Rachenraum auftreten.

Typische Zeichen einer Thrombozytopenie umfassen eine verstärkte Blutungsneigung und Petechien auf der Haut und den Schleimhäuten.

Bei Auftreten einer Panzytopenie muss die Behandlung sofort abgebrochen werden und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert (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 können insbesondere nach parenteraler Applikation auftreten, schwerwiegend und lebensbedrohlich sein, in manchen Fällen sogar mit tödlichem Ausgang. Sie können auch auftreten, wenn Metamizol bei früheren Gelegenheiten ohne Komplikationen gegeben wurde.

Solche Reaktionen können sich während der Injektion bzw. unmittelbar nach der Einnahme, 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), Kreislaufschock.

Novalgin® Zäpfchen für Erwachsene Novalgin® Zäpfchen für Kinder

Daher ist Novalgin bei Auftreten von Hautreaktionen sofort abzusetzen.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Kounis-Syndrom.

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 bis zu einem schweren Blutdruckabfall führen. Schnelle intravenöse Injektion erhöht das Risiko einer hypotensiven Reaktion.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Es wurden Fälle von gastro-intestinalen Blutungen berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Fixes Arzneimittelexanthem.
Selten: Ausschlag (z. B. makulopapulöses Exanthem).

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

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

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).

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, 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.

Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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 einer Überdosierung

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 von Rubazonsäure eine Rotfärbung des Urins verursachen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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, 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 gebräuchlichen Notfallmaßnahmen wie Kopf-Oberkörper-Tiefelage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff kann die Gabe von Sympathomimetika, Volumen oder Glukokortikoiden notwendig werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Analgetika und Antipyretika, Pyrazolone,
ATC-Code: N02B B02.

Metamizol ist ein Pyrazolonderivat und hat analgetische, antipyretische und spasmolytische Eigenschaften. Der Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Eini-

ge Untersuchungsergebnisse zeigen, dass Metamizol und der Hauptmetabolit (4-N-Methylaminoantipyrin) vermutlich sowohl einen zentralen als auch einen peripheren Wirkungsmechanismus haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metamizol wird nach oraler Applikation 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.

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 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.

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%.

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 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.

Ältere Patienten und Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei der Behandlung älterer Patienten erhöht sich die AUC auf das 2- bis 3-Fache. Nach oraler Einzeldosis 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.

Bioverfügbarkeit

Novalgín 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 _{max}) [mg/L]	6,14 ± 1,91	62,1 ± 15,9
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}) [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 %.

Siehe Abbildung oben.

Novalgín Zäpfchen für Kinder

Eine im Jahre 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 _{max}) [mg/L]	2,11 ± 0,56	15,4 ± 3,55
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}) [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)

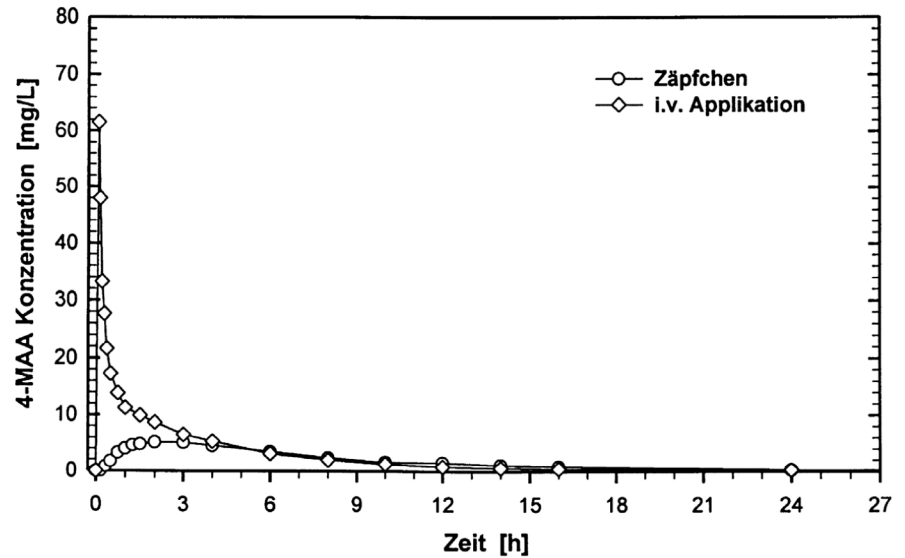
Die absolute Bioverfügbarkeit der Zäpfchen für Kinder, gemessen an der AUC für die 4-MAA-Plasmakonzentrationen, beträgt 61 %.

Siehe Abbildung unten.

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

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



Vermehrung der Retikulozyten und der Heinz'schen Innenkörper beobachtet.

Hunde erhielten 6 Monate Metamizol in Dosen von 30 bis 600 mg pro kg KG. Dosisabhängig wurden ab 300 mg pro kg KG eine hämolytische Anämie sowie funktionelle Nieren- und Leberveränderungen beobachtet.

Für Metamizol liegen aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse in den gleichen Testsystemen vor. In Langzeituntersuchungen an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial. In zwei von drei Langzeituntersuchungen an der Maus wurden in hohen Dosen vermehrt Leberzelladenome beobachtet.

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

Embryoletale Effekte wurden bei Kaninchen ab einer noch nicht maternaltoxischen täglichen Dosis von 100 mg pro kg KG beobachtet.

achtet. Bei Ratten traten embryoletale Wirkungen bei Dosen im maternaltoxischen Bereich auf. Tägliche Dosen oberhalb von 100 mg pro kg KG führten bei Ratten zu einer Verlängerung der Tragzeit und zu einer Beeinträchtigung des Geburtsvorgangs mit erhöhter Sterblichkeit von Mutter- und Jungtieren.

Fertilitätsprüfungen zeigten eine leicht verringerte Trächtigkeitsrate bei der Elterngeneration bei einer Dosis oberhalb von 250 mg pro kg KG und Tag. Die Fertilität der F1-Generation wurde nicht beeinträchtigt.

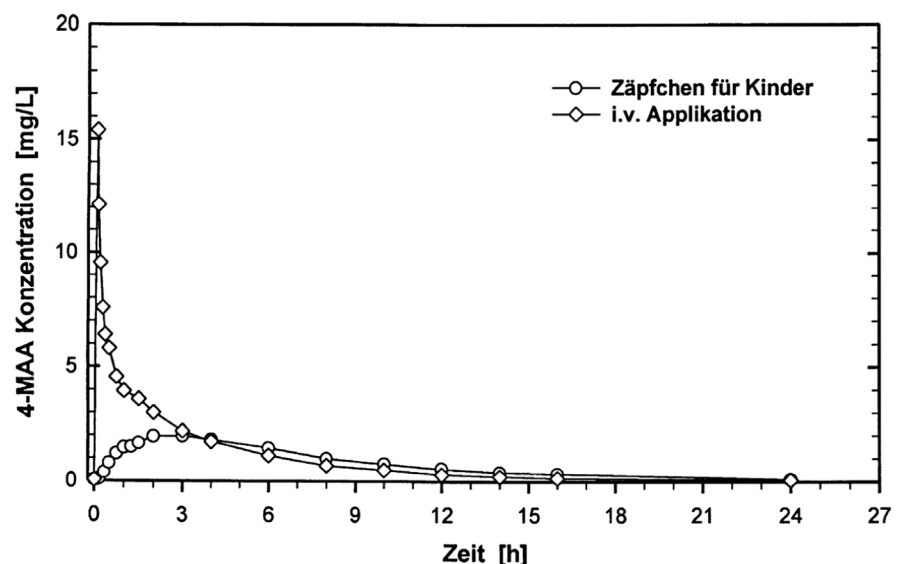
Die Metaboliten von Metamizol gehen in die Muttermilch über. Es liegen keine Erfahrungen über deren Auswirkungen auf den Säugling vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phospholipide aus Sojabohnen, Hartfett.

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



Novalgin® Zäpfchen für Erwachsene
Novalgin® Zäpfchen für Kinder**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Novalgin Zäpfchen für Erwachsene
Folienstreifen, verpackt in Umkartons zu 5 Stück, 10 Stück sowie Klinikpackungen zu 20 Stück.

Novalgin Zäpfchen für Kinder
Folienstreifen, verpackt in Umkartons zu 5 Stück sowie Klinikpackungen zu 20 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

A. Nattermann & Cie. GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Novalgin Zäpfchen für Erwachsene
6196546.01.00

Novalgin Zäpfchen für Kinder
6196546.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. November 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt