



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. Dezember 2024
EMA/407900/2024

Maßnahmen zur Minimierung schwerwiegender Folgen einer bekannten Nebenwirkung des Schmerzmittels Metamizol

Die Produktinformationen müssen aktualisiert werden, um das Bewusstsein in Bezug auf das bekannte Risiko einer Agranulozytose zu schärfen und deren Früherkennung und Diagnose zu erleichtern.

Am 18. September 2024¹ billigte die CMDh die vom Sicherheitsausschuss der EMA, dem PRAC, empfohlenen Maßnahmen zur Minimierung der schwerwiegenden Folgen von Agranulozytose, einer bekannten Nebenwirkung, die durch das Schmerzmittel Metamizol verursacht wird. Bei der Agranulozytose kommt es zu einer plötzlichen und starken Abnahme der Granulozyten, einer Art weißer Blutkörperchen, was zu schweren oder sogar tödlichen Infektionen führen kann.

Metamizolhaltige Arzneimittel sind in einer Reihe von EU-Ländern zur Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen und Fieber zugelassen. Die zugelassenen Anwendungen variieren von Land zu Land und reichen von der Behandlung von Schmerzen nach einer Operation oder Verletzungen bis hin zur Behandlung von krebserkrankten Schmerzen sowie Fieber.

Agranulozytose ist eine bekannte Nebenwirkung von metamizolhaltigen Arzneimitteln, die jederzeit während der Behandlung oder kurz nach dem Absetzen des Arzneimittels sowie bei Patienten, die zuvor ohne Probleme Metamizol angewendet haben, auftreten kann. Diese schwerwiegende Nebenwirkung hängt nicht von der Dosis des angewendeten Metamizols ab. Die bestehenden Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos variieren von Land zu Land.

Die Überprüfung wurde auf Ersuchen der finnischen Arzneimittelagentur eingeleitet, da im Zusammenhang mit Metamizol trotz der jüngsten Verstärkung der Maßnahmen zur Risikominimierung in Finnland immer noch Fälle von Agranulozytose gemeldet wurden.

Nach Überprüfung der Daten zum Risiko einer Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol gelangte der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass die bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen aktualisiert werden müssen. Die Änderungen sollen das Bewusstsein für diese schwerwiegende Nebenwirkung bei Patienten und beim medizinischen Fachpersonal erhöhen und die Früherkennung und Diagnose erleichtern.

¹ Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.



Nach Empfehlung des Ausschusses muss das medizinische Fachpersonal Patienten darauf hinweisen, dass sie die Einnahme dieser Arzneimittel beenden und unverzüglich einen Arzt aufsuchen müssen, wenn bei ihnen Symptome einer Agranulozytose auftreten. Zu den Symptomen gehören Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhaft wunde Stellen auf den feuchten inneren Körperoberflächen (Schleimhaut), insbesondere im Mund-, Nasen- und Rachenraum oder im Genital- oder Analbereich. Die Patienten müssen sowohl während als auch kurz nach Beendigung der Behandlung auf diese Symptome achten.

Wenn Metamizol zur Behandlung von Fieber angewendet wird, können einige frühe Symptome einer Agranulozytose unbemerkt bleiben. Diese Symptome können auch dann überdeckt werden, wenn zusammen mit Metamizol Antibiotika angewendet werden.

Wenn bei Patienten Symptome einer Agranulozytose auftreten, muss unverzüglich ein Test zur Messung der Anzahl der Blutkörperchen durchgeführt werden, einschließlich der Anzahl der verschiedenen Arten weißer Blutkörperchen. Die Behandlung muss abgesetzt werden, bis die Ergebnisse vorliegen.

Der PRAC empfahl außerdem, dass Metamizol nicht bei Patienten angewendet werden darf, die ein erhöhtes Risiko für Agranulozytose aufweisen oder anfälliger für Agranulozytose sind. Dazu gehören Patienten, bei denen zuvor eine durch Metamizol oder ähnliche als Pyrazolone oder Pyrazolidine bezeichnete Arzneimittel verursachte Agranulozytose aufgetreten ist, sowie Patienten, die Probleme mit ihrem Knochenmark oder eine Erkrankung haben, die sich auf die Bildung oder Arbeit ihrer Blutzellen auswirkt.

Die Empfehlungen folgen einer Überprüfung aller verfügbaren Erkenntnisse, einschließlich Daten aus der wissenschaftlichen Literatur, Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen und Informationen, die von Interessenträgern wie Patienten und medizinischem Fachpersonal vorgelegt wurden. Während der Überprüfung holte der PRAC den Rat einer Expertengruppe von Spezialisten mit Erfahrung in der Schmerztherapie, Hämatologen, Allgemeinärzten, Apothekern und eines Patientenvertreters ein.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von metamizolhaltigen Arzneimitteln weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt. Jedoch werden diese Empfehlungen in die Produktinformationen für alle metamizolhaltigen Arzneimittel aufgenommen. Die Empfehlungen des PRAC wurden an die CMDh weitergeleitet, die sie billigte und ihre Stellungnahme am 18. September 2024 annahm. Die Europäische Kommission hat am 22. November 2024 eine endgültige rechtsverbindliche Entscheidung erlassen, die in der gesamten EU gilt.

Informationen für Patienten

- Agranulozytose, eine plötzliche und starke Abnahme der Granulozyten (eine Art weißer Blutkörperchen), die zu schweren oder sogar tödlichen Infektionen führen kann, ist eine bekannte Nebenwirkung von metamizolhaltigen Arzneimitteln.
- Diese Nebenwirkung kann jederzeit während der Behandlung oder kurz nach dem Absetzen des Arzneimittels auftreten, sowie bei Patienten, die zuvor ohne Probleme Metamizol angewendet haben. Die Nebenwirkung hängt nicht von der Dosis des angewendeten Metamizols ab.
- Sie müssen sowohl während als auch kurz nach Beendigung der Behandlung mit metamizolhaltigen Arzneimitteln auf das Auftreten von Agranulozytose-Symptomen achten, einschließlich Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhaften wunden Stellen auf feuchten, inneren Körperoberflächen (Schleimhaut), insbesondere im Mund-, Nasen- und Rachenraum oder im Genital- oder Analbereich.

- Wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten, brechen Sie die Einnahme des Arzneimittels ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.
- Wenn Metamizol zur Behandlung von Fieber angewendet wird, können frühe Symptome einer Agranulozytose unbemerkt bleiben. Diese Symptome können auch überdeckt werden, wenn Sie Metamizol zusammen mit einem Antibiotikum einnehmen.
- Wenn bei Ihnen Symptome einer Agranulozytose auftreten, wird Ihr Arzt unverzüglich eine Blutuntersuchung durchführen, um die Anzahl Ihrer Blutkörperchen festzustellen.
- Sie dürfen diese Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie zuvor eine Agranulozytose hatten, die durch Metamizol oder ähnliche Arzneimittel, die als Pyrazolone oder Pyrazolidine bezeichnet werden, verursacht wurde, oder wenn Sie Probleme mit Ihrem Knochenmark oder eine Erkrankung haben, die sich auf die Bildung oder Arbeit Ihrer Blutzellen auswirkt.
- In den Produktinformationen der verschiedenen metamizolhaltigen Arzneimittel ist Agranulozytose als seltene oder sehr seltene Nebenwirkung und in einigen Fällen als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit aufgeführt. Obwohl bereits Warnhinweise zur Minimierung dieses Risikos enthalten sind, werden in die Produktinformationen ausführlichere Informationen darüber aufgenommen, wie die Symptome der Agranulozytose zu erkennen sind und wann Sie einen Arzt aufsuchen müssen.
- Wenn Sie Fragen oder Bedenken in Bezug auf Ihre Arzneimittel haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Informationen für das medizinische Fachpersonal

- Metamizol-induzierte Agranulozytose ist nicht dosisabhängig und kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung oder kurz nach dem Absetzen auftreten, selbst bei Patienten, die diese Arzneimittel zuvor ohne Komplikationen angewendet haben.
- Patienten, die mit Metamizol behandelt werden, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie die Behandlung abbrechen und unverzüglich einen Arzt aufsuchen müssen, wenn bei ihnen Symptome einer Agranulozytose auftreten, und dass sie während der gesamten Behandlung und kurz nach dem Absetzen auf diese Symptome achten müssen, da Agranulozytose möglicherweise ein verzögertes Auftreten hat.
- Wenn Metamizol zur Behandlung von Fieber angewendet wird, können einige frühe Symptome einer Agranulozytose unbemerkt bleiben. Symptome können auch überdeckt werden, wenn Metamizol zusammen mit einem Antibiotikum eingenommen wird.
- Wenn bei Patienten Symptome einer Agranulozytose auftreten, sollte unverzüglich ein Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) erstellt werden, und die Behandlung muss abgebrochen werden, bis die Untersuchungsergebnisse vorliegen. Wird die Agranulozytose bestätigt, darf die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.
- Eine weitere routinemäßige Überwachung des Blutbilds bei Patienten wird nicht empfohlen, da bei der Überprüfung keine Nachweise gefunden wurden, welche die Wirksamkeit dieser Überwachung bei der Früherkennung von Metamizol-induzierter Agranulozytose stützen.
- Metamizol ist kontraindiziert bei Patienten mit einer früheren Episode einer Metamizol-induzierten Agranulozytose oder Agranulozytose, die durch andere Pyrazolone oder Pyrazolidine induziert wurde, sowie bei Patienten mit einer beeinträchtigten Knochenmarkfunktion oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems.

- Die Produktinformationen enthalten bereits Warnhinweise zur Minimierung dieses Risikos. Sie werden jedoch aktualisiert, um die bestehenden Warnhinweise zu untermauern, das Bewusstsein bei Patienten und beim medizinischen Fachpersonal zu schärfen und die Früherkennung und Diagnose einer Metamizol-induzierten Agranulozytose zu erleichtern.

Eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC), einschließlich der oben genannten Empfehlungen, wird zu gegebener Zeit an das medizinische Fachpersonal übermittelt, das diese Arzneimittel verschreibt, ausgibt oder verabreicht. Die DHPC wird auf einer [speziellen Seite](#) auf der Website der EMA veröffentlicht.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Metamizol (auch bekannt als Dipyrone) ist ein Analgetikum (Schmerzmittel). Es wird in der EU seit den 1920er Jahren zur Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen und Fieber in Form von Tabletten zum Einnehmen, Zäpfchen oder einer Injektion angewendet. Die Überprüfung umfasst sowohl Arzneimittel, die Metamizol allein enthalten, als auch Arzneimittel, die Metamizol in Kombination mit anderen Wirkstoffen enthalten.

Metamizolhaltige Arzneimittel sind in einer Reihe von EU-Ländern zugelassen: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik und Ungarn. In Finnland wurde das einzige zugelassene metamizolhaltige Arzneimittel zurückgezogen.

Die Arzneimittel sind unter verschiedenen Namen erhältlich, darunter Afexil, Algifen, Algifen Neo, Algimabo, Algocalmin, Algopyrin, Algozone, Alindor, Alkagin, Alvotor, Analgin, Benlek, Berlosin, Buscapina Compositum, Dialginum, Dolocalma, Flamborin, Gardan, Hexalgin, Locamin, Metagelan, Metalgial, Metamistad, Metamizol, Metapyrin, Natrijev, Nodoryl, Nofeban, Nolotil, Novalgin, Novalgina, Novalgine, Novaminsulfon, Novocalmin, Panalgorin, Piafen, Piralgin, Pyralgin, Pyralgina, Quarelin, Scopolan Compositum, Spasmalgon und Tempalgin.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von metamizolhaltigen Arzneimitteln wurde am 13. Juni 2024 auf Ersuchen der finnischen Arzneimittelagentur gemäß [Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach.

Die Empfehlungen des PRAC wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die ihre Stellungnahme annahm. Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Da die Stellungnahme der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen wurde, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine endgültige, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche Entscheidung erließ.