

## **Anhang II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Im Rahmen eines nicht dringlichen Ersuchens um Informationen wurden die tägliche Maximaldosis und die Gegenanzeigen in der Schwangerschaft und der Stillzeit bei allen in der Europäischen Union (EU) zugelassenen Metamizol-haltigen Arzneimitteln untersucht. Infolge dieser Untersuchung wurde beobachtet, dass die in der Produktinformation angegebene tägliche Maximaldosis von Metamizol in den verschiedenen Arzneimitteln zwischen 1,5 g und 6 g variiert. In Bezug auf die Gegenanzeigen in der Schwangerschaft und der Stillzeit wurden ebenfalls Unterschiede festgestellt. Der Wirkstoff ist in einigen Mitgliedstaaten in der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert, während er in anderen Mitgliedstaaten lediglich im dritten Trimenon der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert ist; zudem ist er in einigen Mitgliedstaaten im ersten und dritten Trimenon der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

Angesichts der bekannten Risiken, die mit der Anwendung von Metamizol verbunden sind, rufen die Unterschiede in der Produktinformation Metamizol-haltiger Arzneimittel in den Mitgliedstaaten der EU Bedenken hervor. Polen war der Ansicht, dass es im Interesse der EU sei, die Informationen bezüglich der täglichen Maximaldosis und der Gegenanzeigen in der Schwangerschaft und der Stillzeit in der Produktinformation aller Metamizol-haltiger Arzneimittel in der EU zu harmonisieren.

Am 26. April 2018 löste Polen ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aus und beantragte, dass der CHMP alle verfügbaren Daten im Hinblick auf die tägliche Maximaldosis und die Gegenanzeigen in der Schwangerschaft und der Stillzeit untersuchen und eine Stellungnahme abgeben möge, ob die entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern sind.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung**

Der Wirkstoff Metamizol (auch als Dipyron bezeichnet) ist ein nicht süchtig machendes Schmerzmittel vom Typ Pyrazol mit einer krampflösenden, fiebersenkenden und schwach entzündungshemmenden Wirkung. Metamizol ist in Form von Tabletten (Filmtabletten oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen), Tropfen zum Einnehmen, einer Lösung zur Injektion und Zäpfchen erhältlich. Es ist sowohl als Einzelkomponente als auch in verschiedenen Kombinationspräparaten erhältlich.

Der Wirkmechanismus ist nicht abschließend geklärt. Bestimmte Daten legen nahe, dass Metamizol und sein Hauptmetabolit 4-Methyl-Amino-Antipyrin (MAA) über einen kombinierten zentralen und peripheren Wirkmechanismus verfügen könnten. Bekannt ist eine Hemmung der Prostaglandinsynthese (PG-Synthese), die auf der Wechselwirkung mit verschiedenen Cyclooxygenasen (COX) basiert und zu Veränderungen im Stoffwechsel der Arachidonsäure führen kann. Neben der peripheren Hemmung der PG-Synthese wurden zentrale Aktivitäten angenommen und dokumentiert. Ungeachtet dessen ist das Bild des Wirkmechanismus bis heute unvollständig.

Die aktuellen Indikationen für Metamizol (als Einzelinhaltsstoff) umfassen akute starke Schmerzen nach einem Trauma oder einem chirurgischen Eingriff, schmerzhafte Koliken, Tumorschmerzen, sonstige akute oder chronische Schmerzen, falls andere therapeutische Maßnahmen kontraindiziert sind, und hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Metamizol wurde mit Agranulozytose und dem anaphylaktischen Schock in Verbindung gebracht. Während Metamizol-haltige Arzneimittel aufgrund des Agranulozytose-Risikos in mehreren europäischen Ländern und auch in den Vereinigten Staaten von Amerika vom Markt genommen wurden, wird Metamizol in anderen Ländern wie Spanien, Polen und Deutschland häufig angewendet.

Der Ausschuss empfahl auf der Grundlage der untersuchten Daten für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren eine parenterale Einzeldosis von 500–1 000 mg. Eine Einzeldosis kann bis zu 4-mal täglich in Abständen von 6–8 Stunden verabreicht werden, was zu einer täglichen Maximaldosis von 4 000 mg

führt. Falls erforderlich, ist es jedoch angemessen, eine parenterale Einzeldosis von 2 500 mg Metamizol und eine tägliche Maximaldosis von 5 000 mg Metamizol zuzulassen.

Die empfohlene einzunehmende Einzeldosis für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren beläuft sich also auf 500 bis 1 000 mg. Eine Einzeldosis kann bis zu 4-mal täglich in Abständen von 6–8 Stunden eingenommen werden, was zu einer täglichen Maximaldosis von 4 000 mg führt.

Bei Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 14 Jahren wird eine Dosis von 8–16 mg Metamizol pro Kilogramm Körpergewicht als Einzeldosis empfohlen. Diese Einzeldosis kann bis zu 4-mal täglich in Abständen von 6–8 Stunden eingenommen werden. Es sind altersangepasste Formulierungen (Tropfen zum Einnehmen, Lösung zur Injektion) erhältlich.

Der CHMP hob ferner hervor, dass zwei neuere Studien zeigen, dass intravenöse Einzeldosen von Metamizol, die für die Vorbeugung oder Behandlung postoperativer Schmerzen angewendet wurden, bei über 400 Kleinkindern unter einem Jahr sicher waren (Fieler M et al. 2015<sup>1</sup>, Sumpelmann R et al. 2017<sup>2</sup>). Folglich könnten die stärker belastenden intramuskulären Injektionen vermieden werden, da eine intravenöse Verabreichung als geeignete Alternative betrachtet wird. Zudem wird aufgrund des Umstands, dass sich aus den Studien mit Patienten dieser Altersgruppe keine besonderen Bedenken ergaben, eine allgemeine Ablehnung der Anwendung von Metamizol bei Kleinkindern unter 3 Monaten als nicht gerechtfertigt angesehen.

Es waren keine Daten verfügbar, die eine Veränderung der Dosierungsempfehlungen für die Zäpfchenformulierungen mit einer Dosis von 100 mg und 200 mg sowie für die Kombinationspräparate unterstützt hätten. Diese Präparate sind in der Europäischen Union nicht breitflächig zugelassen, weshalb die Verfügbarkeit von Daten begrenzt ist.

Im Hinblick auf die Schwangerschaft und die Stillzeit gibt es trotz der begrenzten Daten keinen Hinweis auf eine teratogene oder embryotoxische Wirkung von Metamizol bei Anwendung im ersten Trimenon. Allerdings liegen Hinweise auf eine fetale Toxizität in Form einer Nierenschädigung und einer Verengung des Ductus arteriosus bei einer Anwendung im dritten Trimenon vor, so dass der Ausschuss zu der Auffassung gelangte, dass Metamizol im dritten Trimenon kontraindiziert sein sollte.

Der Ausschuss stellte ebenfalls fest, dass die Metaboliten von Metamizol in beträchtlicher Menge in die Muttermilch übergehen und empfahl daher, dass eine wiederholte Anwendung von Metamizol in der Stillzeit vermieden werden sollte. Im Fall einer einzelnen Verabreichung von Metamizol sollte die Muttermilch für einen Zeitraum von 48 Stunden entsorgt werden, bevor das Stillen wieder aufgenommen werden kann.

### **Begründung für das Gutachten des CHMP**

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Metamizol-haltige Arzneimittel.
- Der Ausschuss prüfte die identifizierten Unterschiede in der Produktinformation Metamizol-haltiger Arzneimittel, die sich auf eine tägliche Maximaldosis und die Anwendung von Metamizol in der Schwangerschaft und der Stillzeit beziehen.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der Daten, die im Hinblick auf die tägliche Maximaldosis und die Anwendung von Metamizol in der Schwangerschaft und der Stillzeit übermittelt wurden.

<sup>1</sup> Fieler M et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Dec; 32(12): 839-43.

<sup>2</sup> Sumpelmann R et al. Metamizole for Postoperative Pain Therapy in Infants Younger than 1 Year. *European Journal of Pediatric Surgery.* 2017, Vol. 27, 3, pp. 269-273.

- Der Ausschuss gelangte zu der Auffassung, dass die Dosierungsempfehlungen für Metamizol-haltige Arzneimittel harmonisiert werden sollten. Der Ausschuss hob ferner hervor, dass Metamizol-haltige Arzneimittel aufgrund des Risikos fetaler Nierenschäden und einer Verengung des Ductus arteriosus im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert sein sollte.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metamizol-haltigen Arzneimitteln vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an der Produktinformation unverändert bleibt.

Aus diesem Grund sprach der Ausschuss eine Empfehlung für eine Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Metamizol-haltiger Arzneimitteln aus.