

Wichtige Sicherheitsinformation zu metamizolhaltigen Arzneimittel: Risikominimierende Massnahmen zur Früherkennung einer Agranulozytose, zur Reduktion des Off-Label-Use und zur Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Methotrexat.

Novalgin®, Metamizol Spirig HC®, Minalgin®, Novaminsulfon Sintetica®, Metamizol-Mepha®

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Absprache mit Swissmedic möchten die Schweizer Zulassungsinhaberinnen metamizolhaltiger Arzneimittel Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Patienten, welche mit metamizolhaltigen Arzneimittel behandelt werden, müssen angewiesen werden, die Behandlung abzubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn Symptome auftreten, die auf eine Agranulozytose hindeuten (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhaftes Schleimhautveränderungen, insbesondere im Mund-, Nasen- und Rachenraum oder im Genital- oder Analbereich).
- Eine durch Metamizol verursachte Agranulozytose kann jederzeit während der Behandlung und kurz nach dem Absetzen auftreten. Sie kann auch dann auftreten, wenn Metamizol zuvor ohne Komplikationen angewendet wurde.
- Wenn Metamizol gegen Fieber eingenommen wird, können einige Symptome einer Agranulozytose unbemerkt bleiben. Ebenso können Symptome bei Patienten, die eine Antibiotikatherapie erhalten, maskiert werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Metamizol und Methotrexat kann die hämatotoxische Wirkung von Methotrexat verstärken, insbesondere bei älteren Patienten. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden.
- Bei Verdacht einer Agranulozytose sollte sofort ein vollständiges Blutbild (einschliesslich Differentialblutbild) gemacht werden, und die Behandlung mit Metamizol bis zum Vorliegen der Ergebnisse unterbrochen werden. Bei Bestätigung der Agranulozytose, darf die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.

Risikominimierende Massnahmen

- Bei allen metamizolhaltigen Arzneimitteln wird folgender rot eingerahmter Hinweis mit Verweis auf die Packungsbeilage auf die **sekundären Packmittel/Faltschachteln** aufgenommen:

ACHTUNG: Bitte Packungsbeilage beachten.
ATTENTION : Veuillez consulter la notice d'emballage.

- In die **Arzneimittelinformationen** (Fach- und Patienteninformationen) wird eine «Boxed Warning» aufgenommen, die für die Fachinformationen folgende Angaben enthält:

WICHTIGER WARNHINWEIS: METAMIZOL-INDUZIERTE AGRANULOZYTÖSE UND ERHÖHTE HÄMATOTOXIZITÄT IN KOMBINATION MIT METHOTREXAT

Die Behandlung mit Metamizol kann eine Agranulozytose verursachen, die tödlich verlaufen kann (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Sie kann auch dann auftreten, wenn Metamizol zuvor ohne Komplikationen angewendet wurde.

Die durch Metamizol verursachte Agranulozytose ist eine idiosynkratische Nebenwirkung. Sie ist nicht dosisabhängig und kann jederzeit während der Behandlung auftreten, auch kurz nach dem Absetzen.

Patienten müssen angewiesen werden, die Behandlung abubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn Symptome auftreten, die auf eine Agranulozytose hindeuten (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhafte Schleimhautveränderungen, insbesondere im Mund-, Nasen- und Rachenraum oder im Genital- oder Analbereich).

Wenn **Metamizol gegen Fieber** eingenommen wird, **können einige Symptome einer auftretenden Agranulozytose unbemerkt bleiben**. Ebenso können Symptome bei Patienten, die eine Antibiotikatherapie erhalten, maskiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Metamizol und Methotrexat kann die hämatotoxische Wirkung von Methotrexat verstärken, insbesondere bei älteren Patienten. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine Agranulozytose hindeuten, sollte sofort ein vollständiges Blutbild (einschliesslich Differentialblutbild) gemacht werden, und die Behandlung bis zum Vorliegen der Ergebnisse unterbrochen werden. Bei Bestätigung der Agranulozytose darf die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden (siehe «Kontraindikationen»).

- In der Rubrik «**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**» der Fachinformationen wird der Indikationswortlaut präzisiert:
 - Starke Schmerzen, bei denen andere Nicht-Opioid-Analgetika unwirksam oder diese kontraindiziert sind.
 - Hohes Fieber, das auf andere medikamentöse Massnahmen nicht anspricht.
- Weiter werden die Rubriken «Kontraindikationen», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen» der Fachinformationen sowie deren äquivalenten Rubriken in den Patienteninformationen hinsichtlich der Agranulozytose angepasst.

Hintergrund der Sicherheitsbedenken

Metamizol ist ein Pyrazolon-Derivat aus der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika mit starken analgetischen, antipyretischen und spasmolytischen Eigenschaften, das in der Schweiz zur Behandlung von starken Schmerzen und hohem Fieber, welche auf andere medikamentöse Massnahmen nicht ansprechen, zugelassen ist.

Die Metamizol-induzierte Agranulozytose (MIA), die zu schweren oder tödlichen Infektionen führen kann, ist eine bekannte, sehr seltene Nebenwirkung (tritt bei bis zu 1 von 10.000 Personen auf) von metamizolhaltigen Arzneimitteln. Es handelt sich um einen plötzlichen und starken Abfall der Granulozyten (Neutrophile $\leq 0,5 \times 10^9$ /l).

Mit der Umsetzung der oben genannten risikominimierenden Massnahmen soll einerseits erreicht werden, dass Ärzte und Patienten für die Früherkennung von Symptomen, die auf eine MIA hinweisen, sensibilisiert werden, andererseits eine Reduzierung des Off-label-Use erzielt werden, welcher als Ursache für die stetig steigende Metamizol-Exposition verantwortlich gemacht wird [1, 2].

Die von den Schweizer Zulassungsinhaberinnen von metamizolhaltigen Arzneimitteln Swissmedic zur Verfügung gestellten Verkaufszahlen zeigen nahezu eine Verdoppelung der jährlichen Metamizol-Exposition pro Person in der Schweiz in den letzten 10 Jahren. Parallel dazu hat sich die Zahl der MIA Meldungen in der Schweiz in dieser Zeit fast verdreifacht. Die Zahl der tödlichen Meldungen von MIA hat jedoch nicht zugenommen.

Bei der Abfrage der Pharmakovigilanz-Datenbank fiel zudem auf, dass bei den tödlichen Meldungen von MIA häufig Metamizol zusammen mit Methotrexat eingenommen wurde. Diese Kombination kann die Hämatotoxizität von Methotrexat, insbesondere bei älteren Patienten verstärken. Diese Kombination sollte daher vermieden werden.

Nach Abschluss eines Prüfverfahrens für metamizolhaltige Arzneimittel durch Swissmedic wird eine Anpassung der Arzneimittelinformationen und der sekundären Packmittel, wie in der obigen Zusammenfassung angegeben, umgesetzt. Die aktualisierten Arzneimittelinformationen werden unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (ELViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, so wenden Sie sich bitte an die unten aufgeführten Zulassungsinhaberinnen.

Freundliche Grüsse

Betroffene Zulassungsinhaberinnen

Arzneimittel	Zulassungsinhaberin	Kontakt
- ZL-Nr: 16950 - Novalgin, Injektionslösung i.m., i.v. - ZL-Nr: 16951 - Novalgin, Oblong-Tabletten - ZL-Nr: 16952 - Novalgin, Tropfen - ZL-Nr: 22101 - Novalgin, Suppositorien	Opella Healthcare Switzerland AG, 6343 Rotkreuz	Tel: +41 (0)58 440 21 00 Medizinische Information: contact.ch@sanofi.com UAW-Meldungen: CHCswissvigilance@sanofi.com
- ZL-Nr: 65234 - Metamizol Spirig HC, Tropfen zum Einnehmen - ZL-Nr: 65455 - Metamizol Spirig HC, Tabletten	Spirig HealthCare AG, 4622 Egerkingen	Medizinische Information / UAW-Meldungen: Tel: +41 (0)62 388 85 88 E-Mail: pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch
- ZL-Nr: 14746 - Minalgin, Injektionslösung i.m., i.v. - ZL-Nr: 14747 - Minalgin, Tabletten - ZL-Nr: 34496 - Minalgin, Tropfen - ZL-Nr: 68072 - Minalgin, Lösung zum Einnehmen	Streuli Pharma AG, 8730 Uznach	Tel: +41 (0)55 285 92 91 Medizinische Information: medical@streuli-pharma.ch UAW-Meldungen: vigilance@streuli-pharma.ch
- ZL-Nr: 56541 - Novaminsulfon Sintetica 500 mg/ml, soluzione iniettabile	Sintetica SA, 6850 Mendrisio	Medizinische Information / UAW-Meldungen: Tel: +41 (0)91 640 42 50 E-Mail: corporate_drug_safety@sintetica.com
- ZL-Nr: 66998 - Metamizol-Mepha, Tablette	Mepha Pharma AG 4051 Basel	Tel: 0800 00 55 88 Medizinische Information: medizinschweiz@mepha.ch UAW-Meldungen: pharmacovigilance@tevapharma.ch

Literatur

1. Lübow C. et al.: *Metamizol: schwerwiegende Nebenwirkungen – Update*. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, 2022. 13(4): p. 24-28.
2. Stammschulte T. et al.: *Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012*. Eur J Clin Pharmacol, 2015. 71(9): p. 1129-38.