

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le métamizole, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles concernant les lésions hépatiques induites par un médicament issues de cas publiés, de séries de cas et de rapports d'effets indésirables spontanés, y compris certains cas avec une causalité probable et une récurrence de l'effet indésirable suite à une nouvelle exposition, et devant un mécanisme biologique plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre la prise de métamizole et la survenue d'une lésion hépatique induite par le médicament est au moins raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant du métamizole devaient être modifiées en conséquence.

D'après l'examen des données de pharmacocinétique *in vitro/ex vivo*, les rapports individuels d'effets indésirables et la littérature scientifique mondiale, le PRAC a également conclu que les éléments de preuves en cumulatif sont suffisants pour soutenir l'existence d'un risque d'interaction pharmacocinétique entre le métamizole et les substrats du CYP2B6 et du CYP3A4 *par l'intermédiaire* d'une induction enzymatique. Par conséquent, l'interaction avec le bupropion et la ciclosporine actuellement mentionnée dans les informations sur le produit des médicaments contenant du métamizole doit être étendue à d'autres substrats du CYP2B6 et du CYP3A4 rapportant des cas suffisamment documentés de diminution significative des concentrations thérapeutiques et/ou de manque d'efficacité.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au métamizole, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du métamizole demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du métamizole sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Lésion hépatique induite par un médicament

Des cas d'hépatite aiguë, à prédominance hépatocellulaire, ont été rapportés chez des patients traités par le métamizole débutant quelques jours à quelques mois après l'instauration du traitement. Les signes et symptômes comprennent des taux élevés d'enzymes hépatiques sériques avec ou sans ictère, fréquemment dans le cadre d'autres réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (par ex. rash cutané, dyscrasies sanguine, fièvre et éosinophilie) ou accompagnée de caractéristiques d'une hépatite auto-immune. Pour la plupart des patients, l'effet a été résolu suite à l'arrêt du traitement par le métamizole ; néanmoins, dans des cas isolés, une progression vers une insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique a été rapportée.

Le mécanisme de la lésion hépatique induite par le métamizole n'est pas clairement élucidé, mais les données disponibles indiquent un mécanisme immuno-allergique.

Les patients doivent être invités à contacter leur médecin en cas de symptômes évocateurs d'une lésion hépatique. Chez ces patients, le métamizole doit être interrompu et la fonction hépatique doit être évaluée.

Le métamizole ne doit pas être réintroduit chez les patients présentant un épisode de lésion hépatique au cours du traitement par le métamizole, pour lequel aucune autre cause de lésion hépatique n'a été déterminée.

Résumé des caractéristiques du produit Rubrique 4.8

La ou les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées dans la classe de système d'organe des affections hépatobiliaires à une fréquence indéterminée :

Lésion hépatique induite par un médicament, y compris hépatite aiguë, ictère, augmentation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4)

Notice

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <nom de fantaisie> ?

Avertissements et précautions

Problèmes hépatiques

Une inflammation du foie a été rapportée chez des patients prenant du métamizole, avec des symptômes apparaissant quelques jours à quelques mois après le début du traitement.

Arrêtez d'utiliser <nom de fantaisie> et contactez un médecin si vous présentez des symptômes évocateurs de problèmes hépatiques tels qu'une sensation de malaise (nausées ou vomissements), de la fièvre, une sensation de fatigue, une perte d'appétit, des urines de couleur foncée, des selles de couleur claire, un jaunissement de la peau ou de la partie blanche des yeux, des démangeaisons, une éruption cutanée ou une douleur dans le haut de l'estomac. Votre médecin contrôlera le fonctionnement de votre foie.

Vous ne devez pas prendre <nom de fantaisie> si vous avez pris auparavant des médicaments contenant du métamizole et avez présenté des problèmes hépatiques.

Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Arrêtez d'utiliser <nom de fantaisie> et contactez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

Sensation de malaise (nausées ou vomissements), fièvre, sensation de fatigue, perte d'appétit, urines de couleur foncée, selles de couleur claire, jaunissement de la peau ou de la partie blanche des yeux, démangeaisons, éruption cutanée ou douleur dans le haut de l'estomac. Ces symptômes peuvent être le signe d'une lésion hépatique. Voir également la section 2 Avertissements et précautions.

[Liste des effets indésirables]

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Inflammation du foie, jaunissement de la peau et de la partie blanche des yeux, augmentation du taux sanguin des enzymes hépatiques

Rubrique 4.5

Les interactions doivent être modifiées comme suit :

Induction pharmacocinétique des enzymes du métabolisme des médicaments :

Le métamizole **peut induire des enzymes du métabolisme des médicaments, notamment CYP2B6 et CYP3A4.**

L'administration concomitante de métamizole avec le bupropion, l'éfavirenz, la méthadone, le valproate, la ciclosporine, le tacrolimus ou la sertraline, peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments avec une diminution potentielle de l'efficacité clinique. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le métamizole est administré simultanément ; la **réponse clinique et/ou les concentrations de médicament doivent être surveillés le cas échéant.**

~~Le métamizole peut diminuer la concentration sanguine de ciclosporine; pour cette raison, on devra contrôler les concentrations de ciclosporine en cas de traitement concomitant.~~

Notice

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <nom de fantaisie> ?

Autres médicaments et <nom de fantaisie>

- bupropion, un médicament utilisé pour traiter la dépression ou **utilisé comme aide au sevrage tabagique ;**
- **éfavirenz, un médicament utilisé pour traiter le VIH/SIDA ;**
- **méthadone, un médicament utilisé pour traiter la dépendance aux drogues illicites (appelées opioïdes) ;**
- **valproate, un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie ou le trouble bipolaire ;**
- **tacrolimus, un médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe chez les patients ayant subi une greffe ;**

- **sertraline, un médicament utilisé pour traiter la dépression.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de novembre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	27 décembre 2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	25 février 2021