

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Dans le cadre d'une demande d'information non urgente (NUI), la dose maximale journalière et les contre-indications pendant la grossesse et l'allaitement ont été examinées pour tous les produits contenant du métamizole autorisés dans l'Union européenne (UE). À l'issue de cet examen, il a été observé que la dose maximale journalière de métamizole reflétée dans les informations sur le produit des différents médicaments s'échelonne entre 1,5 g et 6 g. Des divergences ont également été soulignées en ce qui concerne les contre-indications pendant la grossesse et l'allaitement. La substance active est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement dans certains États membres, tandis que dans d'autres, elle n'est contre-indiquée que pendant le troisième trimestre de grossesse et l'allaitement; par ailleurs, dans certains États membres, elle est contre-indiquée au cours du premier et du troisième trimestres de grossesse et pendant l'allaitement.

Au regard des risques connus associés à l'utilisation du métamizole, les divergences observées dans les informations sur le produit des médicaments contenant du métamizole des différents États membres de l'UE sont préoccupantes. La Pologne a considéré qu'il est dans l'intérêt de l'Union d'harmoniser les informations relatives à la dose maximale journalière et aux contre-indications pendant la grossesse et l'allaitement dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant du métamizole autorisés dans l'UE.

Le 26 avril 2018, la Pologne a donc formé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au CHMP d'évaluer l'ensemble des données disponibles concernant la dose maximale journalière et les contre-indications de la substance active pendant la grossesse et l'allaitement et d'émettre un avis quant à la modification éventuelle des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique

La substance active, à savoir le métamizole (aussi appelé «dipyrone»), est un médicament antipyrétique, spasmolytique et analgésique de type pyrazole non addictif ne présentant que de faibles effets anti-inflammatoires. Le métamizole est disponible sous la forme de comprimés (comprimés pelliculés ou dispersibles), d'une solution buvable en gouttes, d'une solution injectable et de suppositoires. Il est disponible en monocomposant ainsi que dans plusieurs produits d'association.

Son mécanisme d'action n'est pas pleinement compris. D'après certaines données, le métamizole et son principal métabolite, la 4-méthyl-amino-antipyrine (MAA), peuvent présenter un mécanisme d'action périphérique et central combiné. Une inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) est connue, basée sur l'interaction entre différentes cyclooxygénases (COX), résultant en des modifications du métabolisme de l'acide arachidonique. Outre l'inhibition périphérique de la synthèse des PG, des activités centrales ont été supposées et documentées. Néanmoins, le tableau du mode d'action de la substance active reste incomplet à ce jour.

Parmi les indications actuelles du métamizole (en tant que monocomposant), on retrouve notamment les suivantes: douleurs aiguës intenses après un traumatisme ou une intervention chirurgicale, coliques douloureuses, douleurs tumorales, autres douleurs aiguës ou chroniques, si d'autres mesures thérapeutiques sont contre-indiquées, et fièvre élevée ne répondant pas à d'autres mesures thérapeutiques.

Le métamizole a été associé à l'agranulocytose et au choc anaphylactique. Si les médicaments contenant du métamizole ont été retirés du marché dans plusieurs pays européens ainsi qu'aux États-Unis en raison du risque d'agranulocytose, le métamizole est fréquemment utilisé dans d'autres pays tels que l'Espagne, la Pologne et l'Allemagne.

Sur la base des données évaluées, le comité a recommandé une dose unique de 500 à 1 000 mg par voie parentérale chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans et plus. Une dose unique peut être prise jusqu'à quatre fois par jour à six à huit heures d'intervalle, pour atteindre une dose maximale journalière de 4 000 mg. Toutefois, une dose unique de 2 500 mg de métamizole par voie parentérale et une dose maximale journalière de 5 000 mg de métamizole peuvent être permises, si nécessaire.

La dose unique recommandée par voie orale chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans et plus est également de 500 à 1 000 mg. Une dose unique peut être prise jusqu'à quatre fois par jour à six à huit heures d'intervalle, pour atteindre une dose maximale journalière de 4 000 mg.

Chez l'enfant et l'adolescent âgé de 14 ans au maximum, une dose unique de 8 à 16 mg de métamizole par kg de poids corporel est recommandée. Cette dose unique peut être prise jusqu'à quatre fois par jour à six à huit heures d'intervalle. Des formulations adaptées en fonction de l'âge des patients (solution buvable en gouttes, solution injectable) sont disponibles.

Le CHMP a également souligné que deux études récentes ont montré que des doses uniques de métamizole par voie intraveineuse utilisées dans la prévention ou le traitement des douleurs postopératoires étaient sûres chez plus de 400 nourrissons de moins d'un an (Fieler M. et al. 2015¹, Sumpelmann R. et al. 2017²). Dès lors, les injections intramusculaires plus intrusives pourraient être évitées, l'administration par voie intraveineuse étant considérée comme une solution de remplacement adaptée. En outre, un rejet général de l'utilisation du métamizole pour une administration chez les nourrissons de moins de trois mois n'est pas considéré comme justifié étant donné qu'aucun problème particulier n'est survenu dans le cadre des études réalisées auprès de patients appartenant à ce groupe d'âge.

Aucune donnée n'était disponible pour appuyer une modification des recommandations en matière de posologie pour les suppositoires dosés à 100 et 200 mg, ainsi que pour les produits d'association. Ces produits ne sont pas largement autorisés au sein de l'Union européenne; par conséquent, la disponibilité des données est limitée.

En ce qui concerne la grossesse et l'allaitement, bien que les données soient limitées, rien n'indique que le métamizole présente des effets tératogènes ou embryotoxiques lorsqu'il est utilisé au cours du premier trimestre de grossesse. Toutefois, il existe des éléments de preuve de la fœtotoxicité de cette substance active se présentant sous la forme d'une insuffisance rénale et d'une constriction du canal artériel fœtales lorsqu'elle est utilisée au cours du troisième trimestre de grossesse; par conséquent, le comité a considéré qu'il convenait de contre-indiquer l'utilisation de métamizole au cours de ce troisième trimestre.

Le comité a également souligné que les métabolites du métamizole se retrouvent dans le lait maternel dans des quantités considérables et a donc recommandé d'éviter l'utilisation répétée de métamizole pendant l'allaitement. Dans le cas d'une administration unique de métamizole, le lait maternel produit au cours des 48 heures suivantes doit être jeté et l'allaitement ne doit être repris qu'une fois ce délai écoulé.

Motifs de l'avis du CHMP

¹ 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.

² 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.

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du métamizole.
- Le comité a tenu compte des divergences identifiées dans les informations sur le produit des médicaments contenant du métamizole en ce qui concerne la dose maximale journalière et l'utilisation de métamizole pendant la grossesse et l'allaitement.
- Le comité a examiné l'ensemble des données soumises concernant la dose maximale journalière et l'utilisation de métamizole pendant la grossesse et l'allaitement.
- Le comité a conclu qu'il convient d'harmoniser les recommandations en matière de posologie pour les médicaments contenant du métamizole. Le comité a également considéré qu'il convient de contre-indiquer les médicaments contenant du métamizole pendant le troisième trimestre de grossesse en raison des risques d'insuffisance rénale et de constriction du canal artériel fœtales.

Au vu des informations qui précèdent, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du métamizole reste inchangé, sous réserve des modifications convenues concernant les informations sur le produit.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du métamizole.