

Informations de sécurité importantes concernant les médicaments contenant du métamizole : Mesures de minimisation des risques pour la détection précoce d'une agranulocytose, pour la réduction de l'utilisation hors autorisation de mise sur le marché et la prévention de l'utilisation concomitante avec le méthotrexate.

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

Mesdames, Messieurs,

En accord avec Swissmedic, les titulaires suisses d'autorisations de mise sur le marché de médicaments contenant du métamizole souhaitent vous informer des points suivants :

Résumé

- Les patients traités par des médicaments contenant du métamizole doivent être informés de la nécessité d'interrompre le traitement et de consulter immédiatement un médecin si des symptômes suggérant une agranulocytose apparaissent (p. ex., fièvre, frissons, maux de gorge et altérations douloureuses des muqueuses, en particulier dans la bouche, le nez et la gorge, ou dans la région génitale ou anale).
- Une agranulocytose induite par le métamizole peut apparaître à tout moment pendant le traitement et peu de temps après l'arrêt du traitement. L'agranulocytose peut également survenir lorsque le métamizole a été utilisé auparavant sans complications.
- Si le métamizole est pris contre la fièvre, certains symptômes d'une agranulocytose peuvent passer inaperçus. De même, les symptômes peuvent être masqués chez les patients recevant un traitement par antibiotiques.
- L'utilisation concomitante de métamizole et de méthotrexate peut renforcer l'effet hématotoxique du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés. L'utilisation concomitante doit donc être évitée.
- En cas de suspicion d'agranulocytose, il convient de réaliser immédiatement un hémogramme complet (y compris un hémogramme différentiel) et d'interrompre le traitement par métamizole jusqu'à l'obtention des résultats. En cas de confirmation de l'agranulocytose, le traitement ne doit pas être repris.

Mesures de minimisation des risques

- Pour tous les médicaments contenant du métamizole, la mention suivante, encadrée en rouge et renvoyant à la notice d'emballage, est insérée sur les **emballages secondaires/boîte** :

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

- Les **informations relatives au médicament** (informations professionnelles et patients) incluent une « Boxed Warning » contenant les informations suivantes pour l'information professionnelle :

MISE EN GARDE IMPORTANTE : AGRANULOCYTOSE INDUITE PAR LE MÉTAMIZOLE ET HÉMATOTOXICITÉ ACCRUE EN ASSOCIATION AVEC LE MÉTHOTREXATE

Le traitement par métamizole peut provoquer une agranulocytose susceptible d'avoir une issue mortelle (voir « Mises en garde et précautions »). L'agranulocytose peut également survenir lorsque le métamizole a été utilisé auparavant sans complications.

L'agranulocytose induite par le métamizole est un effet indésirable idiosyncratique. Elle ne dépend pas de la dose et peut apparaître à tout moment pendant le traitement, même peu de temps après l'arrêt du traitement.

Les patients doivent être informés de la nécessité d'interrompre le traitement et de consulter immédiatement un médecin si des symptômes suggérant une agranulocytose apparaissent (p. ex. fièvre, frissons, maux de gorge et altérations douloureuses des muqueuses, en particulier dans la bouche, le nez et la gorge, ou dans la région génitale ou anale).

En cas de prise de **métamizole contre la fièvre, certains symptômes d'une agranulocytose peuvent passer inaperçus**. De même, les symptômes peuvent être masqués chez les patients recevant un traitement par antibiotiques.

L'utilisation concomitante de métamizole et de méthotrexate peut renforcer l'effet hématotoxique du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés. Il convient donc d'éviter une utilisation concomitante (voir « Mises en garde et précautions » et « Interactions »).

En cas de signes et symptômes indiquant une agranulocytose, il convient de pratiquer immédiatement un hémogramme complet (y compris un hémogramme différentiel) et d'interrompre le traitement jusqu'à ce que les résultats soient disponibles. Si l'agranulocytose est confirmée, le traitement ne doit pas être repris (voir « Contre-indications »).

- Dans la rubrique « **Indications/Possibilités d'emploi** » de l'information professionnelle, le libellé des indications est précisé :
 - Fortes douleurs pour lesquelles les autres analgésiques non opioïdes sont inefficaces ou contre-indiqués.
 - Forte fièvre qui ne répond pas aux autres mesures médicamenteuses.
- Les rubriques « contre-indications », « mises en garde et précautions » et « effets indésirables » de l'information professionnelle et les rubriques équivalentes de l'information destinée aux patients sont également adaptées en ce qui concerne l'agranulocytose.

Contexte des problèmes de sécurité

Le métamizole est un dérivé de la pyrazolone appartenant au groupe des analgésiques non opioïdes aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et spasmolytiques puissantes. Il est autorisé en Suisse pour le traitement des douleurs intenses et de la fièvre élevée qui ne répondent pas aux autres traitements médicamenteux.

L'agranulocytose induite par le métamizole (AIM), qui peut entraîner des infections graves ou mortelles, est un effet secondaire connu et très rare (survenant chez jusqu'à 1 personne sur 10 000) des médicaments contenant du métamizole. Il s'agit d'une diminution soudaine et importante des granulocytes (neutrophiles $\leq 0,5 \times 10^9/l$).

La mise en œuvre des mesures de minimisation des risques susmentionnées doit permettre d'une part, de sensibiliser les médecins et les patients à la détection précoce des symptômes évocateurs d'une AIM et d'autre part de réduire l'utilisation hors autorisation de mise sur le marché, considérée comme responsable de l'augmentation constante de l'exposition au métamizole. [1, 2].

Les chiffres de vente mis à la disposition de Swissmedic par les titulaires suisses d'autorisations de mise sur le marché de médicaments contenant du métamizole montrent presque un doublement de l'exposition annuelle au métamizole par personne en Suisse au cours des dix dernières années. Dans le même temps, le nombre de signalements d'AIM en Suisse a presque doublé. Cependant, le nombre de signalements de décès liés à l'AIM n'a pas augmenté.

Lors de la consultation de la base de données de pharmacovigilance, il a également été constaté qu'en cas de signalement de décès lié à l'AIM, le métamizole a souvent été pris conjointement avec le méthotrexate. Cette association peut augmenter l'hématotoxicité du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés. Cette association devrait donc être évitée. Après la conclusion d'une procédure d'examen par Swissmedic pour les médicaments contenant du métamizole, une

adaptation des informations sur les médicaments et des emballages secondaires, comme indiqué dans le résumé ci-dessus, sera mise en œuvre. Les informations actualisées sur le médicament sont publiées sur www.swissmedicinfo.ch.

Signalement d'effets indésirables dus au médicament

Pour les signalements d'effets indésirables (EI) de médicaments, Swissmedic recommande d'utiliser le portail de signalement développé à cet effet, Electronic Vigilance System (EIViS). Vous trouverez toutes les informations nécessaires à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Coordonnées

Si vous avez d'autres questions ou besoin d'informations supplémentaires, veuillez vous adresser aux titulaires de l'autorisation de mise sur le marché mentionnés ci-dessous.

Meilleures salutations

Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernés

Médicament	Titulaire de l'autorisation	Contact
- 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 Informations médicales: contact.ch@sanofi.com Déclarations d'EI: CHCswissvigilance@sanofi.com
- ZL-Nr: 65234 - Metamizol Spirig HC, Tropfen zum Einnehmen - ZL-Nr: 65455 - Metamizol Spirig HC, Tabletten	Spirig HealthCare AG, 4622 Egerkingen	Informations médicales / Déclarations d'EI: 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 Informations médicales: medical@streuli-pharma.ch Déclarations d'EI : vigilance@streuli-pharma.ch
- ZL-Nr: 56541 - Novaminsulfon Sintetica 500 mg/ml, soluzione iniettabile	Sintetica SA, 6850 Mendrisio	Informations médicales / Déclarations d'EI: 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 Informations médicales: medizinschweiz@mepha.ch Déclarations d'EI: pharmacovigilance@tevapharma.ch

Bibliographie :

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.