NOVALGINE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOVALGINE 500 mg comprimés pelliculés
NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NOVALGINE 500 mg, comprimés pelliculés : métamizole sodique 500 mg par comprimé.
NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml solution injectable: métamizole sodique monohydraté 1000 mg/ampoule de 2 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

NOVALGINE 500 mg comprimés pelliculés :
Comprimés pelliculés de forme oblongue.
NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml solution injectable :
Solution pour injection intraveineuse ou intramusculaire en ampoules de 2 ml.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Douleur sévère aiguë après blessure ou intervention chirurgicale
- Colique
- Douleur en cas de cancer
- Diverses douleurs sévères aiguës ou chroniques lorsque les autres traitements ne sont pas indiqués
- Fièvre élevée ne répondant pas aux autres traitements

L'administration parentérale n'est indiquée que dans la mesure où une administration entérale n'est pas une option.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

500 mg comprimés

La dose est déterminée en fonction de l'intensité de la douleur ou de la fièvre, ainsi que de la sensibilité de la réponse du patient à Novalgine. Il est crucial d'opter pour la dose la plus faible permettant de contrôler la douleur et la fièvre.
Les adultes et les adolescents âgés de 15 ans et plus (> 53 kg) peuvent recevoir jusqu'à 1 000 mg de métamizole en dose unique, jusqu'à 4 fois par jour, à intervalles de 6 à 8 heures, ce qui correspond à une dose quotidienne maximale de 4 000 mg.
Un effet manifeste peut être attendu 30 à 60 minutes après l'administration par voie orale.
Le tableau suivant présente les doses uniques et doses quotidiennes maximales recommandées en fonction du poids corporel et de l'âge :

Poids corporel		Dose unique		Dose quotidienne maximale	
kg	âge	comprimés	mg	comprimés	mg
> 53	≥ 15 ans	1 - 2	500 - 1 000	8	4 000

Population pédiatrique
Novalgine n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 15 ans en raison de la quantité fixe de 500 mg de métamizole contenue dans un comprimé. D'autres formes pharmaceutiques/concentrations, pouvant être correctement administrées à des enfants plus jeunes, sont disponibles.

100 mg/2 ml solution injectable

La dose est déterminée en fonction de l'intensité de la douleur ou de la fièvre, ainsi que de la sensibilité de la réponse du patient à Novalgine. Il est crucial d'opter pour la dose la plus faible permettant de contrôler la douleur et la fièvre.
Chez les enfants et les adolescents âgés de 14 ans et moins, 8 à 16 mg de métamizole par kilogramme de poids corporel peuvent être administrés en dose unique. En cas de fièvre, une dose de 10 mg de métamizole par kilogramme de poids corporel est généralement suffisante pour les enfants. Les adultes et les adolescents âgés de 15 ans et plus (> 53 kg) peuvent recevoir jusqu'à 1 000 mg en dose unique.
Selon la dose quotidienne maximale, une dose unique peut être administrée jusqu'à 4 fois par jour à intervalles de 6 à 8 heures.
Un effet manifeste peut être attendu 30 minutes après l'administration par voie parentérale.
Pour réduire au minimum le risque de réaction d'hypotension, l'injection par voie intraveineuse doit être administrée très lentement.
Le tableau suivant présente les doses uniques et doses quotidiennes maximales recommandées en fonction du poids corporel et de l'âge :

Poids corporel		Dose unique		Dose quotidienne maximale	
kg	âge	ml	mg	ml	mg
5 - 8	3 - 11 mois	0,1 - 0,2	50 - 100	0,4 - 0,8	200 - 400
9 - 15	1 - 3 ans	0, 2 - 0,5	100 - 250	0,8 - 2,0	400 - 1 000
16 - 23	4 - 6 ans	0,3 - 0,8	150 - 400	1,2 - 3,2	600 - 1 600
24 - 30	7 - 9 ans	0,4 - 1,0	200 - 500	1,6 - 4,0	800 - 2 000
31 - 45	10 - 12 ans	0,5 - 1,4	250 - 700	2,0 - 5,6	1 000 - 2 800
46 - 53	13 - 14 ans	0,8 - 1,8	400 - 900	3,2 - 7,2	1 600 - 3 600
> 53	≥ 15 ans	1,0 - 2,0*	500 - 1 000*	4,0 - 8,0*	2 000 - 4 000*

* Si nécessaire, la dose unique peut être augmentée à 5 ml (ce qui correspond à 2 500 mg de métamizole) et la dose quotidienne à 10 ml (ce qui correspond à 5 000 mg de métamizole).
Populations particulières
Personnes âgées, patients malades et patients ayant une clairance réduite de la créatinine
La dose doit être réduite chez les personnes âgées, les patients malades et ceux ayant une clairance réduite de la créatinine, car l'élimination des produits métaboliques du métamizole peut être plus longue.
Insuffisance hépatique et rénale
Étant donné que la vitesse d'élimination est réduite en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, plusieurs doses élevées doivent être évitées. Aucune réduction de dose n'est nécessaire en cas d'utilisation pendant une courte période. À ce jour, on manque d'expérience en matière d'utilisation à long terme du métamizole chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sévère.
Mode d'administration
En principe, le choix du dosage et de la voie d'administration dépendent de l'effet analgésique souhaité et de la condition physique du patient. Dans la plupart des cas, une administration par voie orale suffit pour atteindre l'effet analgésique souhaité.

Une administration intraveineuse ou intramusculaire est recommandée dans les cas qui nécessitent un effet rapide ou lorsque l'administration par voie orale n'est pas indiquée.

Lors du choix de la voie d'administration, il faut tenir compte du risque accru de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes lors de l'administration parentérale.

NOVALGINE solution injectable peut être dissoute dans les solutions suivantes : solution de glucose à 5 %, sérum physiologique (0,9 % NaCl) et dans une solution de Ringer-lactate.
Cependant, les solutions doivent être administrées immédiatement après leur préparation car la stabilité de la solution est limitée.
Une solution de métamizole ne peut pas être administrée avec d'autres médicaments dans la même seringue en raison du risque d'interactions.

4.3 Contre-indications

NOVALGINE ne doit pas être utilisée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux autres pyrazolones (par ex. phénazone, propyphénazone), ou aux pyrazolidines (par ex. phénylbutazone, oxyphenbutazone) y compris par exemple des réactions cutanées sévères développées après l'administration d'un de ces produits (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Chez les patients connus pour développer un bronchospasme ou d'autres réactions anaphylactoïdes (par exemple urticaire, rhinite, œdème de Quincke) aux analgésiques tels que : salicylés, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, indométacine, naproxène.
- Porphyrie hépatique intermittente aiguë (risque d'induction de crises de porphyrie).
- Déficience congénitale en glucose-6-phosphate deshydrogénase (risque d'hémolyse).
- **NOVALGINE** ne doit pas être injectée chez des patients avec hypotension ou dont l'hémodynamique est instable
- Troisième trimestre de grossesse
- Antécédents d'agranulocytose induite par le métamizole, d'autres pyrazolones ou pyrazolidines
- Altération de la fonction de la moelle osseuse ou maladies du système hématopoïétique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Agranulocytose
Le traitement par le métamizole peut provoquer une agranulocytose, qui peut être fatale (voir rubrique 4.8). Elle peut survenir même après une utilisation antérieure de métamizole sans complications.
L'agranulocytose induite par le métamizole est un effet indésirable idiosyncrasique. Elle n'est pas dose-dépendante et peut survenir à tout moment pendant le traitement, même peu de temps après l'arrêt du traitement.
Les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter leur traitement et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une agranulocytose (par ex. fièvre, frissons, maux de gorge et lésions douloureuses des muqueuses, en particulier dans la bouche, le nez et la gorge ou dans la région génitale ou anale).
En cas de fièvre, certains symptômes d'une agranulocytose émergente peuvent passer inaperçus. De même, les symptômes peuvent également être masqués chez les patients recevant une antibiothérapie.
En cas de signes et de symptômes évocateurs d'une agranulocytose, une numération de la formule sanguine complète (y compris une numération de la formule sanguine avec differentiel) doit être réalisée immédiatement et le traitement doit être arrêté en attendant les résultats. S'il est confirmé, le traitement ne doit pas être réintroduit (voir rubrique 4.3).

Pantocytopénie
En cas de pancytopénie, il convient d'interrompre immédiatement le traitement et de surveiller l'hémogramme jusqu'à ce qu'il soit redevenu normal.
Il convient de conseiller à tous les patients de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes et symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (par exemple malaise général, infection, fièvre persistante, hématomes, saignements, pâleur) pendant qu'ils sont sous métamizole.

Choc anaphylactique
Ces réactions apparaissent principalement chez les patients hypersensibles. La prescription de métamizole à des patients asthmatiques ou atopiques doit donc se faire avec précaution (voir section 4.3 Contre-indications).
Des patients qui ont développé une réaction anaphylactoïde après l'administration du métamizole ont un risque accru de réactions similaires après l'administration d'autres analgésiques non narcotiques.

Des patients qui ont développé une réaction anaphylacique ou allergique (par ex. une agranulocytose) après l'administration du métamizole ont un risque accru de réactions similaires après l'administration d'autres pyrazolones ou pyrazolidines.

Réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes
Il faut tenir compte lors du choix de la voie d'administration du risque accru de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes lié à l'administration parentérale.

Chez les patients suivants, la prudence est spécialement requise car ils ont un risque particulier de développer des réactions anaphylactoïdes sévères après l'administration du métamizole (voir section 4.3 « Contre-indications) :

- Patients à risque connu de développer des bronchospasmes ou d'autres réactions anaphylactoïdes (par ex. urticaire, rhinite, œdème de Quincke) aux analgésiques (par ex. salicylés, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, indométacine, naproxène).
- Patients souffrant d'un asthme bronchique particulièrement ceux chez lesquels il est associé à une rhinosinusite due à des polypes.
- Patients souffrant d'urticaire chronique
- Patients présentant une intolérance à l'alcool c.a.d. des patients qui réagissent fort à une exposition minimale d'alcool dans certaines boissons. Les symptômes sont une rougeur prononcée du visage, des éternuements ainsi qu'un écoulement lacrymal. une intolérance à l'alcool peut indiquer un syndrome d'asthme analgésique non encore diagnostiqué.
- Patients présentant une intolérance aux colorants (par ex. la tartrazine) ou aux agents de conservation (par ex. les benzoates).

Avant administration du métamizole le malade doit être questionné spécifiquement. Chez les patients identifiés à risque de réactions anaphylactoïdes, l'utilisation du métamizole est à évaluer en fonction du rapport bénéfice/risque. En cas d'administration dans de telles situations, une surveillance médicale stricte est requise ainsi que les modalités d'un traitement d'urgence disponibles.

Réactions hypotensives isolées :
L'administration du métamizole peut entraîner des réactions hypotensives isolées (voir 4.8. « Effets indésirables »). Il est possible que ces réactions soient doses-dépendantes. Elles surviennent surtout après administration parentérale.
Afin d'éviter des réactions hypotensives sévères de cette nature, il faut :
- faire l'injection intraveineuse lentement

- rétablir l'hémodynamique des patients souffrant d'une hypotension pré-existante avec déficit de volume ou déshydratation, ou instabilité circulatoire, ou collapsus circulatoire débutant.
- Prêter attention aux patients présentant une fièvre élevée.

Il faut évaluer l'administration du métamizole chez de tels patients avec une attention particulière et son administration doit se faire sous contrôle médical strict.

Des mesures préventives comme une stabilisation de la circulation peuvent être nécessaires pour diminuer le risque de réaction hypotensive. Pour ce qui concerne les patients atteints d'une hypotension ou d'une circulation instable voir la rubrique 4.3. « Contre-indications ».

Réactions cutanées graves
Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été signalées dans le cadre du traitement par métamizole.
Les patients doivent être informés des signes et symptômes, et faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de réactions cutanées.
Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le traitement par métamizole doit être interrompu immédiatement, et ne doit à aucun moment être réinstauré (voir rubrique 4.3).

Le métamizole ne sera administré que sous une surveillance rigoureuse du système hémodynamique chez les patients chez qui une baisse de la tension sanguine doit absolument être évitée. Il s'agit des patients atteints d'une cardiopathie coronarienne grave ou atteints de sténoses des

vaisseaux qui irriguent le cerveau.

Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, l'administration de fortes doses de métamizole est à éviter en raison de la diminution de son taux d'élimination.
L'injection intraveineuse doit se faire très lentement à une vitesse n'excédant pas 1 ml par min. de manière à pouvoir arrêter l'injection au premier signe de choc anaphylactique ou anaphylactoïde (voir la rubrique 4.8. « Effets indésirables »).

NOVALGINE sera injectée très lentement (ne pas dépasser 1 ml/min.) au patient en position couchée et sous contrôle de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et respiratoire. L'injection trop rapide pourrait causer une chute de la tension artérielle.
Un test préliminaire (injection de 0,1 à 0,2 ml et observation du patient pendant 1 à 2 minutes) immédiatement avant l'administration de la dose totale peut diminuer le risque de choc anaphylactique.

Si la fièvre persiste ou survient après administration de dérivés pyrazolés tels que **NOVALGINE**, ou si des lésions cutanées ou muqueuses douloureuses au niveau de bouche ou du pharynx sont observées au cours du traitement, ce dernier doit être interrompu immédiatement et aucun autre analgésique ou antipyrétique ne doit être administré.
Ceci prend généralement de 2 à 3 semaines, période pendant laquelle il est indiqué d'administrer des antibiotiques à large spectre et des antimycosiques.

Une coloration rouge des urines est parfois observée : elle est sans danger et due à l'excrétion d'un métabolite inoffensif: l'acide rubazonique.

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.

NOVALGINE 500 mg comprimés pelliculés contient 32,71 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,6% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommande par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.
NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml solution injectable contient 65,4 mg de sodium par 2ml, ce qui équivaut à 3,27% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommande par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions avec l'alimentation : pas d'informations particulières .

Interactions avec d'autres médicaments :
- 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'efavirenz, 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.

- L'addition du métamizole au méthotrexate risque d'augmenter l'hématotoxicité du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés. Par conséquent, cette association doit être évitée.

- Le métamizole peut réduire l'effet de l'acide acétylsalicylique (Aspirine) sur l'agrégation plaquettaire en cas de prise simultanée. Cette association doit donc être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'acide acétylsalicylique à faible dose en prévention cardiovasculaire.

- Une étude au cours de laquelle du métamizole a été administré par voie orale à 6 volontaires sains pendant 4 jours à raison de 3 x 500 mg/jour, suivi par une dose orale unique de 150 mg de bupropion le jour 5, a montré que le métamizole augmentait de 35 % la demi-vie du bupropion. La demi-vie du métabolite actif hydroxybupropion était diminuée de 38 %. La prudence est donc recommandée lors de l'administration concomitante de métamizole et de bupropion.

Interactions avec des analyses de laboratoire:

- Des interférences avec des analyses de laboratoire utilisant des réactions de Trinder/de type Trinder (p. ex. des analyses permettant de mesurer les taux de créatinine, de triglycérides, de cholestérol HDL et d'acide urique dans le sérum) ont été rapportées chez des patients prenant du métamizole.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :
On ne dispose que de données limitées sur l'utilisation de métamizole chez les femmes enceintes.
D'après les données publiées de femmes enceintes exposées au métamizole pendant le premier trimestre (n = 568), aucune preuve d'effets tératogènes ou embryotoxiques n'a été identifiée. Dans certains cas, des doses uniques de métamizole pendant les premier et second trimestres peuvent être acceptables s'il n'existe aucune autre option de traitement. Cependant, l'utilisation de métamizole pendant les premier et second trimestres n'est généralement pas recommandée. L'utilisation pendant le troisième trimestre étant associée à une fœtotoxicité (insuffisance rénale et constriction du canal artériel), l'utilisation de métamizole est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3). En cas d'utilisation involontaire de métamizole pendant le troisième trimestre, le liquide amniotique et le canal artériel doivent être contrôlés par ultrasons et échocardiographie.

Le métamizole traverse la barrière placentaire.

Chez les animaux, le métamizole a induit une toxicité pour la reproduction mais pas de tératogénicité (voir rubrique 5.3).
Allaitement :
Les produits de la dégradation du métamizole sont excrétés en grande quantité dans le lait maternel, dès lors un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être écarté. Plus particulièrement, l'utilisation répétée de métamizole pendant l'allaitement doit par conséquent être évitée. En cas d'administration unique de métamizole, il est conseillé aux mères de recueillir le lait maternel et de l'éliminer pendant les 48 heures suivant l'administration.
Fertilité
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'effet du métamizole sur la fertilité de l'homme et de la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Un effet indésirable sur la capacité de concentration et de réaction n'est pas connu après administration des doses recommandées. Par contre, pour des doses élevées il faut tenir compte du fait que la capacité de concentration et de réaction peut être défavorablement influencée et que cela constitue dès lors un risque dans les situations où ces facultés sont primordiales, comme lors de la conduite d'un véhicule ou de la manipulation de machines. La consommation d'alcool peut encore accroître ce risque.

4.8 Effets indésirables

Affections cardiaques
Syndrome de Kounis

Affections du système immunitaire
Le métamizole peut provoquer un choc anaphylactique et des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes qui peuvent être sévères et menacer le pronostic vital, voire être parfois mortelles.

Ces réactions peuvent survenir chez des patients qui ont préalablement reçu de la **NOVALGINE** à maintes occasions, sans complications.

Formes orales :
Ces réactions peuvent se manifester immédiatement après la prise du métamizole ou quelques heures plus tard. En général, elles surviennent lors de la première heure qui suit l'administration.

Solution pour injection :
Ces réactions peuvent se manifester pendant l'injection du métamizole ou quelques heures plus tard. En général, elles surviennent lors de la première heure qui suit l'administration.

Pour toutes les formulations :
Typiquement, les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes de type faible se manifestent au niveau de la peau et des muqueuses comme : démangeaisons, urticaire, rubéfaction cutanée, œdèmes, brûlures, dyspnées et, moins fréquemment, plaintes gastro-intestinales.

Ces réactions faibles peuvent évoluer vers des formes plus sévères telles que urticaire généralisée, œdème de Quincke sévère (y compris au niveau du larynx), bronchospasme sévère, arythmie cardiaque, chute de la pression sanguine (parfois précédée par une augmentation de la tension) ainsi qu'un choc cardio-vasculaire.

Chez les patients souffrant du syndrome d'asthme provoqué par des analgésiques, les réactions d'intolérance prennent d'habitude la forme de crises d'asthme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Des réactions indésirables cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été signalées dans le cadre de traitements par métamizole (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Affections hématologiques et du système lymphatique:
Anémie aplasique, agranulocytose et pancytopénie pouvant entraîner le décès, leucopénie et thrombocytopénie.
Ces réactions sont considérées de type immunologique et peuvent même survenir chez des patients qui ont préalablement reçu **Novalgine** à maintes occasions, sans complications.

Les symptômes cliniques d'une agranulocytose sont les suivants :

- lésions inflammatoires des muqueuses telles qu'ulcérations au niveau des muqueuses buccale, pharyngée, génitale ou anorectale,
- fièvre, imprévisiblement persistante et récurrente, évoquant une septicémie,
- frissons,
- angine,
- forte élévation de la vitesse de sédimentation alors que les lymphadénopathies sont faibles ou absentes,
- absence de splénomégalie,
- taux d'hémoglobine, globules rouges et plaquettes normaux.

Après arrêt du traitement les leucocytes régénèrent spontanément normalement endéans les 2 à 3 semaines.
Pendant cette période, l'administration d'antibiotiques à large spectre et d'antimycotiques est requise.
Attention : les symptômes typiques d'une agranulocytose peuvent être minimaux chez des patients traités par des antibiotiques.

Les symptômes cliniques d'une thrombocytopénie sont les suivants :
Une tendance accrue aux hémorragies et pétéchies au niveau de la peau et des muqueuses.

Affections vasculaires
Réactions hypotensives isolées :
Formes orales : Occasionnellement, des réactions hypotensives transitoires et isolées et non accompagnées d'autres signes de réaction anaphylactique/anaphylactoïde peuvent survenir après administration ; dans de très rares cas cette réaction se manifeste par une chute critique de la pression sanguine.

Solution pour injection : Occasionnellement, des réactions hypotensives transitoires et isolée et non accompagnées d'autres signes de réaction anaphylactique/anaphylactoïde peuvent survenir pendant et après l'administration ; dans de rares cas cette réaction se manifeste par une chute critique de la pression sanguine. Une injection intraveineuse rapide peut augmenter ce risque.

Affections du rein et des voies urinaires:
Dans de très rares situations, en particulier chez des patients avec antécédents de maladie rénale, une dégradation aiguë de la fonction rénale (Insuffisance rénale aiguë) peut survenir avec dans quelques cas, oligurie, anurie ou protéinurie. Une néphrite interstitielle peut survenir dans des cas isolés.
Une coloration rouge a parfois été observée au niveau de l'urine, probablement due à la présence à basse concentration d'un métabolite, l'acide rubazonique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Une douleur ainsi que des réactions locales au site d'injection peuvent survenir y compris parfois une phlébite.

Affections gastro-intestinales:
Des cas de saignements gastro-intestinaux ont été rapportés.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérimentation animale a démontré que la marge thérapeutique de **NOVALGINE** est très large.
La dose toxique n'est pas connue avec certitude mais elle s'élève à des valeurs très élevées.

Signes et symptômes :
Les réactions suivantes ont été rapportées en cas de surdosage aigu : diminution de la fonction rénale, défaillance rénale aiguë (suite par exemple à une néphrite interstitielle) et, plus rarement, symptômes neurologiques centraux (vertiges, somnolence, coma, convulsions), chute de la pression artérielle (évoluant parfois vers un choc), arythmies cardiaques (tachycardie).
A de très fortes doses, l'excrétion d'un métabolite non nocif (l'acide rubazonique) peut provoquer une coloration rouge de l'urine.

Mesures à prendre :
Un antidote spécifique du métamizole n'est pas connu.
Si l'ingestion vient juste d'arriver, on peut essayer de limiter l'absorption systémique des composants actifs par des mesures de désintoxication premières (par exemple lavage gastrique) ou de diminution de l'absorption (par exemple charbon activé). Le métabolite principal (4-N-méthylaminoantipyrine) peut être éliminé par hémodialyse, hémofiltration, hémoperfusion ou filtration plasmatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: groupe des pyrazolones, code ATC : N02 BB02

NOVALGINE appartient au groupe des dérivés pyrazolés, et a une action principalement analgésique et antipyrétique. Elle a aussi, à un moindre degré, des propriétés spasmolytiques. Son mode d'action n'est pas parfaitement connu, mais il s'agirait notamment d'une inhibition de la synthèse des prostaglandines et d'une inhibition réversible de l'agrégation plaquettaire. Le métamizole bloque l'enzyme cyclo-oxygénase et influe sur les effets de l'acide arachidonique. Il semble également qu'un composant actif au niveau central soit présent. La répression de la sensation centrale de la douleur par l'activation des neurones du système inhibant la douleur est également supposée être un élément de l'action analgésique.

L'effet antipyrétique est dû à une action centrale au niveau du centre régulateur de la chaleur se situant dans l'hypothalamus, à quoi s'ajoute une diffusion accrue de la chaleur en périphérie. L'effet anti-inflammatoire du métamizole de sodium découle de ses propriétés anti-exsudatives et vasoconstrictrices qui, au moins pour partie, sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse endogène des prostaglandines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale, le métamizole de sodium est rapidement et presque complètement absorbé dans le système gastro-intestinal.
Les concentrations plasmatiques maximales (de tous les métabolites) sont déterminées après 30 à 90 minutes environ. Après administration orale de 1 g de métamizole de sodium, la concentration plasmatique maximale (Cmax) de MAA est de 10,5 ± 2,8 µg/ml; après administration rectale de 1 g, elle est de 6,1 ± 1,9 µg/ml.

Distribution
Après administration orale ou intramusculaire, la liaison aux protéines plasmatiques est de 57,6 % (MAA), de 47,9 % (AA), de 17,8 % (FAA) et de 14,2 % (AAA).

Biotransformation
Après administration par voie orale, le métamizole est hydrolysé dans l'estomac en 4-méthyl-amino-antipyrine (MAA). La MAA est transformée en 4-formyl-amino-antipyrine (FAA) et en 4-amino-antipyrine (AA). L'AA est encore métabolisée en 4-acétyl-amino-antipyrine (AAA). Seulement 65 à 70 % de la dose administrée sont récupérés via ces métabolites. Les métabolites sont éliminés par les reins. Une étude menée chez 362 volontaires sains a montré une forte corrélation entre, d'une part, le sexe et le polymorphisme fonctionnel et, d'autre part le profil métabolique de l'individu. La N-déméthylation du métabolite actif MAA est diminuée chez les porteurs de l'allèle CYP2C19*2 et chez les acétyleurs lents de la NAT2, et elle est augmentée chez les fumeurs. L'acétylation du métabolite secondaire AA est diminuée chez les personnes de sexe masculin, chez celles qui consomment de l'alcool et chez les acétyleurs lents de la NAT2 avec un effet différentiel des allèles NAT2*5 et NAT2*6. La formylation de la MAA est diminuée chez les personnes âgées et chez les porteurs d'allèles CYP2C9 et CYP2C19 défectueux. Les femmes et les acétyleurs lents de la NAT2 ont dans leurs urines des concentrations augmentées d'arachidonoyl(N)-méthylamide et d'arachidonoylamide, tandis que les concentrations de ces métabolites sont plus faibles chez les porteurs de l'allèle CYP2C19*17. Toutes les influences génétiques présentent un effet dose lié au gène.

Élimination
L'élimination s'effectue à 90 % par les reins, l'AAA étant le principal métabolite ; 10 % sont excrétés via la vésicule biliaire.
Dans l'ensemble, la demi-vie d'élimination est de 1,8 à 4,6 heures. Chez les volontaires, la demi-vie varie de 2,6 heures (21 à 30 ans, n = 12) à 4,5 heures (73 à 90 ans, n = 9).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sous-chronique et chronique
Chez des rats auxquels ont été administrés par voie orale 900 mg de métamizole de sodium par kilo de poids corporel, une augmentation du nombre de réticulocytes et des corps de Heinz a été constatée après 13 semaines.

A partir d'une dose de 300 mg de métamizole de sodium par kilo de poids corporel pendant 6 mois, une anémie hémolytique dose-dépendante et des anomalies de la fonction rénale et de la fonction hépatique ont été observées chez le chien.

Potentiel mutagène et carcinogène
Les études à long terme chez le rat n'ont pas montré de potentiel carcinogène. Dans deux des trois études à long terme réalisées chez la souris, aux doses élevées, des adénomes des cellules hépatiques ont été constatés en plus grand nombre.

Toxicité pour la reproduction
Les études portant sur la toxicité pour les embryons qui ont été menées chez les rats et les lapins n'ont pas montré d'effet tératogène.

Des effets embryo-létaux ont été observés chez les lapins à partir d'une dose quotidienne de 100 mg par kilo de poids corporel, dose qui n'était pas toxique pour les mères. Chez les rats, les effets embryo-létaux ont été observés à des doses qui étaient toxiques pour les mères. Chez les rats, des doses quotidiennes supérieures à 100 mg par kilo de poids corporel ont entraîné un allongement de la durée de gestation et des complications à la naissance, avec une augmentation de la mortalité pour les mères et pour leur progéniture.

Les tests de fertilité ont montré une légère diminution du nombre de portées aux doses supérieures à 250 mg par kilo de poids corporel et par jour. La fertilité de la progéniture de première génération n'était pas diminuée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

NOVALGINE 500 mg comprimés pelliculés : Hypromellose - Macrogol 4.000 - Macrogol 8.000 - Stéarate de magnésium - Saccharine sodique dihydratée - Talc - Dioxyde de titane (E 171).

NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml solution injectable : Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

NOVALGINE solution injectable : 3 ans.
NOVALGINE comprimés: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

NOVALGINE 500 mg comprimés pelliculés :
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml solution injectable
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver à l'abri de la lumière.
Conserver les ampoules de **NOVALGINE** dans l'emballage extérieur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

NOVALGINE 500 mg comprimés pelliculés : boîte de 20 comprimés sous blister.
NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml solution injectable : boîte de 12 ampoules de 2 ml

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tél: 02/710 54.00

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NOVALGINE comprimés pelliculés: BE067977 / LU : 2009060409

- 0080208 : 20 comprimés pelliculés

NOVALGINE solution injectable: BE067986 / LU : 2009060408

- 0743491 : 12 ampoules 2 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/11/1961
Date de dernier renouvellement: 20/06/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2025