

**Novalgin®**

Sanofi-Aventis (Suisse) SA

**OEMéd****Composition**

*Principe actif:* métamizole sodique (novaminsulfone, dipyrone). Le métamizole est un dérivé des pyrazolones.

*Excipients pour les comprimés:* macrogol 4000, stéarate de magnésium, méthylhydroxypropylcellulose, dihydrate de saccharine sodique, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane.

*Excipients pour les gouttes:* phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, dihydrate de saccharine sodique, arômes, eau purifiée.

*Excipients pour la solution injectable:* aqua q.s. ad solutionem.

*Excipients pour les suppositoires:* glycérides hémissynthétiques solides (hard fat), lécithine de soja.

**Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

*Comprimés oblongs*

1 comprimé pelliculé contient 500 mg de métamizole sodique 1 H<sub>2</sub>O.

*Gouttes*

1 ml (= 20 gouttes) contient 500 mg de métamizole sodique 1 H<sub>2</sub>O.

*Suppositoires*

1 suppositoire contient 1000 mg de métamizole sodique 1 H<sub>2</sub>O.

*Solution injectable*

1 ml contient 500 mg de métamizole sodique 1 H<sub>2</sub>O.

**Indications/Possibilités d'emploi**

Fortes douleurs et forte fièvre ne répondant pas aux autres mesures.

**Posologie/Mode d'emploi**

La posologie et le mode d'emploi dépendent de l'effet analgésique souhaité, ainsi que de l'état du patient. Dans de nombreux cas, une analgésie suffisante pourra être obtenue avec une administration orale ou rectale. Lors du choix d'un mode d'administration, il faut tenir compte du fait que l'administration parentérale est associée à un risque accru de réactions de type anaphylactique/anaphylactoïde.

**1. Administration orale**

*Adultes:* la dose unitaire usuelle est de 500 à 1'000 mg; la dose quotidienne de 1'000 à 3'000 (max. 4'000) mg, fractionnée en 3-4 applications/24 heures, c.-à-d. une dose unitaire de 1-2 comprimés ou de 20-40 gouttes, une dose maximale quotidienne de 4× 2 comprimés ou de 4× 40 gouttes.

*Enfants:* les gouttes de Novalgin sont également destinées aux enfants. Chez les nourrissons et les enfants en bas âge, Novalgin ne doit être administré qu'après évaluation critique du bénéfice attendu dans le cas particulier. La dose est fixée selon le poids corporel (1 ml de solution = 20 gouttes) (voir «Contre-indications»).

Poids corporel	Age (approx.)	Dose unitaire	Dose quotidienne max.
46-53 kg	13-14 ans	15-35 gouttes	4× 35 gouttes
31-45 kg	10-12 ans	10-30 gouttes	4× 30 gouttes
24-30 kg	7-9 ans	8-20 gouttes	4× 20 gouttes
16-23 kg	4-6 ans	5-15 gouttes	4× 15 gouttes
9-15 kg	1-3 ans	3-10 gouttes	4× 10 gouttes
5-8 kg	3-11 mois	2-5 gouttes	4× 5 gouttes

**2. Administration rectale**

*Adultes:* la dose unitaire est de 1'000 mg = 1 suppositoire, la dose quotidienne de 1'000 à 3'000 (max. 4'000) mg, fractionnée en 3-4 prises/24 heures, c.-à-d. 3 jusqu'à 4× 1 suppositoire max/24 heures.

**3. Administration parentérale**

L'administration parentérale est réservée aux états douloureux aigus graves, lorsqu'une administration entérale ne peut avoir lieu.

En raison du risque de chute de tension ou de choc, l'injection doit être effectuée lentement (max. 1 ml/min) chez le patient allongé, sous contrôle puis sous surveillance. Les moyens de lutter contre un choc éventuel doivent être disponibles.

N'injecter la solution qu'après l'avoir portée à la température corporelle.

En raison d'une éventuelle incompatibilité, ne pas mélanger Novalgin et d'autres médicaments dans la même seringue. Pour les perfusions i.v., il est possible de diluer Novalgin dans une solution saline isotonique ou du soluté glucosé à 5, 10 ou 20%. Les solutions acides ne sont pas compatibles avec Novalgin. Le pH d'un mélange ne devrait donc pas être inférieur à 6.

*Adultes:* la dose unitaire usuelle est de 0,5 - 1,0 g, soit 1-2 ml à administrer lentement par voie i.v. ou i.m. (max. 500 mg/min). Les doses unitaires plus élevées (max. 2,5 g = 5 ml) requièrent une prudence particulière en raison du risque de chute tensionnelle mentionné plus haut. Les injections peuvent être répétées toutes les 6-8 heures; une dose quotidienne totale de 5 g, soit 10 ml, ne devrait pas être dépassée.

*Enfants:* pour les enfants jusqu'à 1 an, seule la voie intramusculaire devrait être utilisée. Le tableau ci-dessous indique les doses unitaires, qui peuvent être administrées toutes les 6-8 heures.

Poids corporel	Injection	Dose unitaire
5-8 kg	i.m. uniquement	0,1-0,2 ml
9-15 kg	i.m. ou i.v.	0,2-0,5 ml
16-23 kg	i.m. ou i.v.	0,3-0,8 ml
24-30 kg	i.m. ou i.v.	0,4-1,0 ml
31-45 kg	i.m. ou i.v.	0,5-1,5 ml
46-53 kg	i.m. ou i.v.	0,8-1,8 ml

**Insuffisance rénale et hépatique:** lors d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé d'éviter des doses élevées de métamizole, son élimination étant réduite dans ces cas. Une réduction posologique n'est toutefois pas requise pour le traitement de courte durée. On ne dispose pas d'expériences avec le traitement prolongé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

**Patients âgés/état général précaire:** chez les patients âgés et ceux avec un état général précaire, il faut envisager la possibilité d'une aggravation de la fonction rénale et hépatique.

**Contre-indications**

Novalgin ne doit pas être utilisé chez

- les patients avec une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition,
- les patients avec une allergie aux autres pyrazolones (par ex. phénazone, propylphénazone), aux pyrazolidines (par ex. phénylbutazone), ainsi que, par exemple, avec une agranulocytose connue après la prise de ces substances,
- les patients connus pour développer un bronchospasme ou d'autres réactions anaphylactoïdes (par ex. urticaire, rhinite, angioœdème) après la prise

- d'analgésiques tels que salicylates, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, naproxène,
- les patients avec une **fonction médullaire diminuée ou avec des troubles de l'hématopoïèse**,
- les patients avec une porphyrie hépatique,
- les patients avec une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase,
- les nourrissons de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg.

Novalgine ne doit pas être injecté par voie i.v. aux nourrissons entre 3 et 11 mois.

Novalgine ne doit pas être administré par voie parentérale aux patients hypotoniques ou hémodynamiquement instables.

*Grossesse et allaitement*: voir «Grossesse/Allaitement».

#### Mises en garde et précautions

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale grave, l'emploi de Novalgine est déconseillé en raison du manque d'expérience dans de telles **conditions**.

Les principaux effets indésirables attribuables à Novalgine proviennent de réactions d'hypersensibilité.

**Agranulocytose**: une agranulocytose provoquée par le métamizole est un accident d'origine immuno-allergique durant au minimum une semaine. Ces réactions sont rares, elles peuvent être sévères et extrêmement graves, et pourraient être mortelles. Elles **ne dépendent pas de la dose** administrée et peuvent se produire **à n'importe quel moment pendant le traitement**. Tous les patients devraient être informés que l'apparition des signes et symptômes suivants liés à une neutropénie impose l'arrêt immédiat de la médication et la consultation d'un médecin: **fièvre, refroidissements, gorge douloureuse, ulcérations de la cavité buccale**. En cas de neutropénie ( $< 1'500$  neutrophiles/mm<sup>3</sup>), le traitement devrait être immédiatement interrompu et la formule sanguine instamment contrôlée et suivie jusqu'au retour à des valeurs normales.

**Pancytopenie**: en cas de pancytopenie, le traitement doit être immédiatement arrêté et un suivi de la formule sanguine complète doit être instauré jusqu'à sa normalisation.

Tous les patients traités doivent être informés qu'une surveillance médicale doit être instaurée immédiatement dès l'apparition de signes ou de symptômes évoquant l'apparition d'une dyscrasie sanguine tels que malaise général, signes d'infection, fièvre persistante, hématomes, saignements, pâleur.

**Choc anaphylactique**: ces réactions se présentent principalement chez les patients sensibles. Pour cette raison, le métamizole doit être prescrit avec prudence aux patients asthmatiques ou présentant des manifestations atopiques (voir «Contre-indications»).

En présence d'un choc anaphylactique, un traitement antiallergique doit être instauré en urgence (position de choc, éventuellement adrénaline s.c. voire i.v., antiasthmatiques, corticostéroïdes, etc.). L'administration de Novalgine doit être suspendue immédiatement et définitivement, ainsi que toute autre administration de pyrazolones/pyrazolidines.

**Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes**: lors du choix de la voie d'administration, il faut tenir compte du fait que l'administration parentérale est associée avec un risque plus élevé de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Les patients suivants, en particulier, présentent un risque accru de réactions éventuellement sévères de type anaphylactoïde au métamizole (voir «Contre-indications»):

- patients avec un asthme bronchique, en particulier lors de l'association à une rhino sinusite à polypes,
- patients avec une urticaire chronique,
- patients avec une intolérance à l'alcool,
- patients avec une intolérance aux colorants (par ex. tartrazine) et aux agents conservateurs.

**Réactions cutanées sévères**: des réactions cutanées sévères mettant en jeu le pronostic vital du patient, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrom, SJS), la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell (Toxic Epidermal Necrolysis TEN) ont été observés sous métamizole.

Si des signes ou des symptômes d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell se manifestent, tels qu'une éruption cutanée progressive avec apparition de vésicules cutanées et de lésions des muqueuses, le traitement par métamizole doit être immédiatement et définitivement interrompu.

Les patients doivent être informés de ces signes et symptômes et suivis de près concernant ces réactions cutanées, ceci tout particulièrement pendant les premières semaines de traitement.

**Réactions hypotensives isolées**: l'administration de métamizole peut être responsable, dans des cas isolés, de réactions hypotensives (voir «Effets indésirables»). Ces réactions peuvent éventuellement être dose-dépendantes et sont plus susceptibles de survenir suite à une administration parentérale. Pour éviter les réactions hypotensives graves de ce type, il faut:

- administrer l'injection intraveineuse lentement,
- optimiser le statut hémodynamique des patients souffrant d'hypotension préexistante, de déplétion de volume, de déshydratation, de troubles circulatoires ou de début de collapsus cardio-circulatoire,
- être prudent en présence d'états hyperpyrétiques.

Chez ces patients, l'indication d'un traitement par métamizole doit se faire avec une prudence particulière. Une surveillance médicale est nécessaire. Afin de prévenir le risque de réaction hypotensive, des mesures préventives (stabilisation de l'état cardio-circulatoire) peuvent être nécessaires.

Le métamizole ne doit être administré que sous contrôle hémodynamique strict chez les patients où une chute de la pression sanguine doit être impérativement évitée (par ex. lors de maladie coronarienne grave ou de sténoses importantes des vaisseaux sanguins alimentant le SNC).

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé d'éviter d'administrer des doses élevées de métamizole.

L'injection i.v. doit être effectuée très lentement (max. 1 ml/min) pour assurer que l'injection puisse être arrêtée au premier signe de réaction anaphylactique/anaphylactoïde et pour minimiser le risque de réactions hypotensives isolées.

#### Interactions

**Ciclosporine**: lors de traitement par la ciclosporine, le taux plasmatique de cette dernière peut s'abaisser. Ainsi le taux plasmatique de la ciclosporine doit être contrôlé pendant la prise de Novalgine.

**Méthotrexate**: l'association de métamizole à un traitement de méthotrexate peut augmenter l'hématotoxicité du méthotrexate, en particulier chez les personnes âgées. C'est pourquoi cette association devrait être évitée.

**Acide acétylsalicylique (aspirine)**: la prise concomitante de métamizole et d'acide acétylsalicylique **peut diminuer l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique**. Par conséquent, cette association doit être prise avec précaution chez les patients traités par l'acide acétylsalicylique à faible dose pour son action cardioprotectrice.

**Bupropion**: le métamizole peut entraîner une baisse de la concentration en bupropion et une augmentation du métabolite actif 4-hydroxybupropion dans le sang. C'est pourquoi l'association de métamizole à un traitement de bupropion doit se faire avec précaution.

Des interférences ont été rapportées, chez les patients utilisant le métamizole, avec des tests en laboratoire utilisant des réactions de type Trinder/Trinder (par exemple des tests pour mesurer les taux sériques de créatinine, de triglycérides, de HDL cholestérol et d'acide urique).

#### Grossesse/Allaitement

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque fœtal, mais on ne dispose pas d'études contrôlées chez la femme enceinte. Novalgine ne doit de ce fait pas être administré à la femme enceinte au cours du premier trimestre. Novalgine ne doit pas être administré au cours du deuxième trimestre, sauf en cas de nécessité absolue. Bien que le métamizole ne soit qu'un faible inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, Novalgine est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse, dès lors qu'il existe un risque de fermeture prématurée du canal de Botal et que des complications périnatales liées à une aggravation de l'agrégation plaquettaire maternelle et néonatale ne peuvent pas être exclues.

**Allaitement**: les métabolites du métamizole passent dans le lait maternel. Pour cette raison, Novalgine ne devrait pas être utilisé en période d'allaitement. Il ne faut pas allaiter jusqu'à 48 heures après l'administration de Novalgine.

#### Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Ce médicament peut affecter les réactions, l'aptitude à la conduite et l'aptitude à utiliser des outils ou des machines!

#### Effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents ( $\geq 1/10$ ); fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); occasionnels ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ); rares ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ); très rares ( $< 1/10'000$ ).

*Affections hématologique et du système lymphatique*

Rares: leucopénie.

**Très rares**: agranulocytose.

Les symptômes caractéristiques d'une agranulocytose sont des **lésions inflammatoires (par ex. oro-pharyngéales, ano-rectales et génitales)**, des maux de

**gorge et de la fièvre.** Chez les patients traités par des antibiotiques, les symptômes caractéristiques peuvent être minimes.

De très rares thrombocytopénies (diminution du nombre des plaquettes), se traduisant par une tendance accrue aux saignements et/ou par des pétéchies cutanéomuqueuses, peuvent survenir.

L'anémie aplastique, l'agranulocytose ou la pancytopenie y compris fatale, la leucopénie, et la thrombocytopénie sont considérées comme des réactions de nature immunologique. Celles-ci peuvent survenir même si le métamizole a déjà été administré au patient en plusieurs occasions sans problème particulier.

#### Affections du système immunitaire

Le métamizole peut causer des chocs anaphylactiques, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes qui peuvent être sévères, mettre en danger le pronostic vital, voire causer parfois le décès du patient.

Les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent survenir tout de suite ou après des heures après administration. Elles peuvent également survenir alors que Novalgin a été administré antérieurement sans complications.

Elles comprennent des réactions cutanées et muqueuses (telles qu'un prurit, des brûlures, une rougeur de la peau, une urticaire et des tuméfactions), une dyspnée et plus rarement des troubles gastro-intestinaux, une urticaire généralisée, un angioœdème, un bronchospasme, des troubles du rythme cardiaque, des troubles coronariens («Kounis syndrome»), une chute de la tension artérielle (quelquefois avec augmentation de la tension artérielle la précédant) et un choc circulatoire.

Chez les patients intolérants aux analgésiques souffrant de syndrome asthmatique, ces réactions se manifestent de manière caractéristique sous forme de crises d'asthme. Les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes présentent un risque léthal.

#### Affections vasculaires

**Occasionnels:** réactions hypotensives isolées. Des réactions hypotensives transitoires et isolées avec une chute de pression critique peuvent survenir pendant l'administration (parentérale) ou après celle-ci (parentérale, comprimés, gouttes), sans association aux autres réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

**Occasionnels:** exanthème médicamenteux fixe.

**Rares:** éruption cutanée.

**Très rares:** des allergies graves potentiellement létales peuvent survenir, telles qu'une maladie cutanéomuqueuse bulleuse (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell). L'administration de Novalgin doit être immédiatement interrompue si des réactions cutanées ou d'hypersensibilité sont constatées (voir «Mises en garde et précautions»).

#### Affections du rein et des voies urinaires

**Très rares:** aggravation aiguë de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë) peut survenir, particulièrement en présence d'affection rénale préexistante. Dans certains cas, elle peut être accompagnée d'une oligurie, anurie ou protéinurie.

**Cas isolés:** néphrite interstitielle aiguë.

#### Affections gastro-intestinales

**Cas isolés:** saignements, ulcérations et perforations, gastro-intestinaux.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

En cas d'application parentérale, des douleurs et/ou des réactions locales au site d'injection (y compris une phlébite) peuvent avoir lieu.

#### Surdosage

En cas de surdosage, les manifestations suivantes sont probables: **nausées, vomissements, douleurs abdominales, détérioration de la fonction rénale/insuffisance rénale aiguë** (par ex. suite d'une néphrite interstitielle) et plus rarement des symptômes nerveux centraux (vertige, somnolence, coma, convulsions) et une **chute de la tension artérielle** (quelques fois aboutissant à un choc), ainsi que des troubles du rythme cardiaque (tachycardie). Après des doses élevées, l'élimination d'un métabolite inoffensif (acide rubasonique) peut provoquer une coloration rouge de l'urine.

**Traitement:** il n'y a **pas d'antidote** spécifique connu pour le métamizole. Si l'ingestion vient d'avoir lieu, éliminer toute substance non résorbée (lavage gastrique, charbon médicinal). Le métabolite principal (4-N-méthylamino-antipyrine) est éliminable par hémoperfusion, hémodialyse, hémofiltration ou plasmafiltraion.

#### Propriétés/Effets

Code ATC: N02BB02

#### Mécanisme d'action/pharmacodynamique

Le métamizole est doté d'effets **analgésiques, spasmolytiques et antipyrétiques**. L'interaction centrale et périphérique de ses principaux métabolites avec des récepteurs nociceptifs exerce un effet analgésique. L'effet spasmolytique repose sur une diminution de l'excitabilité de la **musculature lisse** périphérique et l'effet antipyrétique découle d'une action sur le récepteur thermique hypothalamique, ainsi que sur la stimulation de l'élimination calorifique.

#### Pharmacocinétique

Le métamizole est en réalité un précurseur qui subit après l'administration orale ou parentérale une hydrolyse en 4-méthylamino-antipyrine. **La résorption est rapide et presque complète après une administration orale**, un peu plus lente et d'intensité variable selon les individus après application rectale. Les métabolites sont la 4-formyl-amino-antipyrine et la 4-amino-antipyrine active, qui est par la suite acétylée en 4-acétylamino-antipyrine. Parmi les 8 métabolites connus, ces 4 dérivés du métamizole constituent **65-70%** de la dose totale administrée et sont en majeure partie **excrétés par voie rénale**.

L'élimination urinaire est plus importante après administration intraveineuse qu'après administration orale. En présence d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'excrétion rénale est diminuée et la demi-vie d'élimination de la 4-méthylamino-antipyrine prolongée.

Le métamizole n'est pas détectable comme tel dans le plasma ou l'urine. Ses métabolites passent dans le lait maternel et sont détectables jusqu'à 48 heures après son administration. On les détecte également dans la salive. Les données relatives à l'absorption, à la liaison aux protéines plasmatiques et à l'élimination figurent dans le tableau ci-dessous.

	C <sub>max</sub> mg/l	T <sub>max</sub> h	T/2 h	Liaison aux protéines plasmatiques %	Clairance ml/min	Excrétion urinaire % de métamizole
4-méthyl-amino-antipyrine	10,5	1,4	3,3	58	4,0	2,8
4-formyl-amino-antipyrine	2,1	7,2	10,1	18	39,3	12,7
4-amino-antipyrine						
AL	2,7	6,7	5,5	48	30,7	6,4
AR	1,6	3,2	3,8	48	30,7	6,4
4-acétyl-amino-antipyrine						
AL	1,6	16,1	10,6	14	36,1	22,2
AR	4,4	10,0	10,6	14	36,1	22,2

AL: acétyleur lent

AR: acétyleur rapide

#### Données précliniques

Le métamizole présente aussi bien des indices d'effet mutagène que des résultats négatifs. Au cours de plusieurs études à long terme effectuées chez le rat et la souris, on n'a observé aucun indice d'effet cancérogène. Deux des trois études à long terme réalisées chez la souris ont mis en évidence des adénomes hépatiques plus fréquents à des doses élevées. Mais ces résultats sont généralement considérés comme n'ayant pas de valeur pour l'homme.

Des études de toxicité sur la fonction de reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet tératogène.

Les effets embryonnaires létaux sont apparus à partir de 100 mg/kg. Chez le rat, des doses plus élevées ont été à l'origine de conséquences négatives sur la parturition et d'une mortalité augmentée chez les mères et leur progéniture.

L'examen de la fertilité a montré un taux de gestation légèrement diminué auprès de la génération parentale à une dose au-delà de 250 mg par kg et par jour. La fertilité de la génération F<sub>1</sub> n'a pas été touchée.

#### Remarques particulières

##### Remarque

L'élimination d'un métabolite inoffensif, l'acide rubasonique, peut provoquer une coloration rouge des urines jusqu'à l'arrêt du traitement.

##### Incompatibilités

En raison d'une éventuelle incompatibilité, ne pas mélanger Novalgin et d'autres médicaments dans la même seringue (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

##### Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date d'expiration, figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Ne pas utiliser un flacon compte-gouttes entamé au-delà de 12 mois.

##### Remarques concernant le stockage

Novalgin doit être conservé à température ambiante (15-25 °C).

Les ampoules de Novalgin doivent être gardées dans leur emballage.

Les médicaments doivent être conservés hors de la portée des enfants!

#### Numéro d'autorisation

16950, 16951, 16952, 22101 (Swissmedic).

#### Titulaire de l'autorisation

sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE.

#### Mise à jour de l'information

Novembre 2017.

#### Présentation

	Quantité	CHF	Cat. de remise	Cat. de remboursement	
NOVALGIN cpr pell 500 mg	blister 10 pce	5.50	B	LS O	
	50 pce	8.30	B	LS O	
NOVALGIN gouttes 0.5 g/ml	flacon 10 ml	5.80	B	LS O	
	flacon 20 ml (ec 04/17)	7.05	B	LS O	
	flacon 100 ml (ec 04/17)	25.65	B	LS O	
NOVALGIN sol inj 1 g/2ml i.m./i.v	10 ampoules 2 ml	8.10	B	LS	
NOVALGIN sol inj 2.5 g/5ml i.m./i.v	5 ampoules 5 ml	7.80	B	LS	
NOVALGIN supp 1 g adult	5 pce	6.35	B	LS	

Publié le 17.01.2018