

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NOVALGINE 500 mg filmomhulde tabletten
NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing
NOVALGINE I.M./I.V. 1 000 mg/2 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

NOVALGINE 500 mg, filmomhulde tabletten: natriummetamizol 500 mg per tablet.
NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: natriummetamizol 500 mg/ml.
NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml oplossing voor injectie: natriummetamizol 1000 mg/ampul van 2 ml

Hulpstof met bekend effect: NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 3,2 mg alcohol (ethanol) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

NOVALGINE 500 mg filmomhulde tabletten : Langwerpige filmomhulde tabletten.
NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing : Drinkbare oplossing in druppels.
NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml oplossing voor injectie : Oplossing voor intraveneuze of intramusculaire injectie in ampullen van 2 ml.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Acute ernstige pijn na verwondingen of chirurgische ingrepen
- Koliek
- Pijn in geval van kanker
- Diverse acute of chronische ernstige pijnen wanneer andere behandelingen niet geïndiceerd zijn
- Hoge koorts die niet reageert op andere behandelingen

De parenterale toediening is enkel geïndiceerd voor zover een enterale toediening niet in aanmerking komt.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering
500 mg tabletten

De dosering wordt bepaald door de intensiteit van de pijn of de koorts en de individuele reactiegevoeligheid voor Novalgine. Het is zeer belangrijk om de laagste dosis te kiezen die de pijn en koorts onder controle houdt.

Volwassenen en jongeren van 15 jaar of ouder (> 53 kg) kunnen tot 1.000 mg metamizol nemen in een enkele dosis, die tot 4 keer per dag genomen mag worden met intervallen van 6-8 uur en met een maximale dagelijkse dosis van 4.000 mg.

Een duidelijk effect kan verwacht worden 30 tot 60 minuten na orale toediening.

In de volgende tabel worden de aanbevolen enkele doses en de maximale dagelijkse doses weergegeven afhankelijk van het gewicht of de leeftijd:

Lichaamsgewicht		Enkele dosis		Dagelijkse maximumdosis	
k g	leeftijd	tabletten	mg	tabletten	mg
> 53	≥ 15 jaar	1-2	500-1.000	8	4.000

Pediatrische patiënten

Novalgine is niet geschikt voor kinderen jonger dan 15 jaar omwille van de vaste hoeveelheid van 500 mg metamizol die een tablet bevat. Er zijn andere farmaceutische vormen/sterktes verkrijgbaar die juist gedoseerd kunnen worden voor jongere kinderen.

500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing (1 ml = 20 druppels)

De dosering wordt bepaald door de intensiteit van de pijn of de koorts en de individuele reactiegevoeligheid voor Novalgine. Het is zeer belangrijk om de laagste dosis te kiezen die de pijn en koorts onder controle houdt.

Voor kinderen en jongeren tot 14 jaar kan 8-16 mg metamizol per kg lichaamsgewicht gegeven worden in een enkele dosis. In geval van koorts is een dosis van 10 mg metamizol per kilogram lichaamsgewicht doorgaans voldoende voor kinderen. Volwassenen en jongeren vanaf 15 jaar oud (> 53 kg) kunnen tot 1.000 mg nemen in een enkele dosis. Afhankelijk van de dagelijkse maximumdosis kan een enkele dosis tot 4 keer daags genomen worden met intervallen van 6-8 uur.

Een duidelijk effect kan verwacht worden 30 tot 60 minuten na orale toediening.

In de volgende tabel worden de aanbevolen enkele doses en de maximale dagelijkse doses weergegeven afhankelijk van het gewicht of de leeftijd:

Lichaamsgewicht		Enkele dosis		Dagelijkse maximumdosis	
kg	leeftijd	druppels	mg	druppels	mg
< 9	< 12 maanden	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 jaar	3-10	75-250	12-40	300-1.000
16-23	4-6 jaar	5-15	125-375	20-60	500-1.500
24-30	7-9 jaar	8-20	200-500	32-80	800-2.000

31-45	10-12 jaar	10-30	250-750	40-120	1.000-3.000
46-53	13-14 jaar	15-35	375-875	60-140	1.500-3.500
> 53	≥ 15 jaar	20-40	500-1.000	80-160	2.000-4.000

1000 mg/2 ml oplossing voor injectie

De dosering wordt bepaald door de intensiteit van de pijn of de koorts en de individuele reactiegevoeligheid voor Novalgine. Het is zeer belangrijk om de laagste dosis te kiezen die de pijn en koorts onder controle houdt.

Voor kinderen en jongeren tot 14 jaar kan 8-16 mg metamizol per kg lichaamsgewicht gegeven worden in een enkele dosis. In geval van koorts is een dosis van 10 mg metamizol per kilogram lichaamsgewicht doorgaans voldoende voor kinderen. Volwassenen en jongeren vanaf 15 jaar oud (> 53 kg) kunnen tot 1.000 mg nemen in een enkele dosis.

Afhankelijk van de dagelijkse maximumdosis kan een enkele dosis tot 4 keer daags genomen worden met intervallen van 6-8 uur.

Een duidelijk effect kan verwacht worden 30 minuten na parenterale toediening.

Om het risico op een hypotensieve reactie te verminderen, moet de intraveneuze injectie zeer langzaam toegediend worden.

In de volgende tabel worden de aanbevolen enkele doses en de maximale dagelijkse doses weergegeven afhankelijk van het gewicht of de leeftijd:

Lichaamsgewicht		Enkele dosis		Dagelijkse maximumdosis	
<i>kg</i>	<i>leeftijd</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>
5-8	3-11 maanden	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 jaar	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1.000
16-23	4-6 jaar	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1.600
24-30	7-9 jaar	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2.000
31-45	10-12 jaar	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1.000-2.800
46-53	13-14 jaar	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1.600-3.600
>53	> 15 jaar	1,0-2,0*	500-1.000*	4,0-8,0*	2.000-4.000*

*Indien nodig kan de enkele dosis verhoogd worden tot 5 ml (wat overeenkomt met 2.500 mg metamizol) en de dagelijkse dosis tot 10 ml (wat overeenkomt met 5.000 mg metamizol).

Speciale populaties

Ouderen, zwakkere patiënten en patiënten met verminderde creatinineklaring

De dosis moet verlaagd worden bij ouderen, zwakkere patiënten en patiënten met verminderde creatinineklaring, want de eliminatie van de metabolische producten van metamizol kan langer duren.

Verminderde lever- en nierfunctie

Aangezien de eliminatiesnelheid vermindert bij een verminderde nier-of leverfunctie, dienen hoge doses te worden vermeden. Er is geen dosisvermindering nodig bij kortetermijgebruik. Tot nu toe zijn er onvoldoende gegevens over langetermijgebruik van metamizol bij patiënten met ernstige lever- en nierstoornissen.

Wijze van toediening

In principe hangen de keuze van de dosering en de toedieningsweg af van het gewenste analgetische effect en van de fysieke toestand van de patiënt. In de meeste gevallen volstaat een toediening via orale weg om het gewenste analgetische effect te bekomen.

Een intraveneuze of intramusculaire toediening is aanbevolen in gevallen waarbij een snel effect vereist is of waarbij de toediening via orale weg niet aangewezen is.

Bij de keuze van de toedieningsweg moet men rekening houden met het verhoogd risico op anafylactische/anafylactoïde reacties bij de parenterale toediening.

NOVALGINE oplossing voor injectie kan opgelost worden in de volgende oplossingen: glucose-oplossing 5%, fysiologisch serum (0,9% NaCl) en in een Ringer-lactaat oplossing. Maar de oplossingen moeten onmiddellijk na hun bereiding toegediend worden omdat de stabiliteit van de oplossing beperkt is.

Een oplossing van metamizol mag niet met andere geneesmiddelen in dezelfde spuit worden toegediend omwille van het risico op interacties.

4.3. Contra-indicaties

NOVALGINE mag niet gebruikt worden in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere pyrazolones (bijv. fenazon, propyfenazon), of pyrazolidines (bijv. fenybutazon, oxyfenbutazon) met inbegrip bijvoorbeeld van antecedenten van agranulocytose of ernstige huidreacties ontwikkeld na toediening van één van deze producten (zie rubrieken 4.4. en 4.8).
- Beenmerginsufficiëntie (bijv. na een behandeling met cytostatica) of ziekten van het hematopoëtisch systeem.
- Bij patiënten die erom bekend staan een bronchospasme of andere anafylactoïde reacties te ontwikkelen (bijv. urticaria, rhinitis, Quincke-oedeem) na inname van analgetica zoals: salicylaten, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, indometacine, naproxen.
- Acute intermitterende leverporfyrie (risico op inductie van porfyrie-aanvallen).
- Congenitaal tekort aan glucose-6-fosfaat dehydrogenase (risico op hemolyse).
- **NOVALGINE** mag niet geïnjecteerd worden bij patiënten met hypotensie of waarbij de hemodynamische toestand instabiel is
- Derde trimester van de zwangerschap

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Agranulocytose

De agranulocytose geïnduceerd door metamizol is van immuno-allergische aard en duurt minstens één week. Deze reacties zijn zeer zeldzaam en kunnen ernstig of zelfs fataal zijn. Ze zijn niet dosisafhankelijk en kunnen op om het even welk moment van de behandeling optreden. Men moet de patiënt informeren dat hij/zij de behandeling moet stopzetten en onmiddellijk zijn/haar arts moet raadplegen indien de volgende tekens of symptomen optreden die kunnen overeenstemmen met neutropenie : koorts, afkoeling, keelpijn, ulceraties van de mondholte. In geval van neutropenie (< 1500 neutrofielen/ mm^3) moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden; er moet onmiddellijk een bloedceltelling uitgevoerd worden en dit onderzoek moet herhaald worden tot het aantal neutrofielen genormaliseerd is.

Pancytopenie

In het geval van pancytopenie moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet het volledig bloedbeeld worden opgevolgd tot het normale waarden aangeeft. Patiënten die metamizol gebruiken, dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies in te winnen indien zij tekenen en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bv. algemene malaise, ontsteking, aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid).

Anafylactische shock

Deze reacties treden voornamelijk op bij overgevoelige patiënten. Het voorschrijven van metamizol aan patiënten met astma of atopie moet dus met voorzorg gebeuren (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Patiënten die een anafylactoïde reactie ontwikkelden na toediening van metamizol, hebben een verhoogd risico op gelijkaardige reacties na toediening van andere niet-narcotische analgetica.

Patiënten die een anafylactische of allergische reactie ontwikkelden (bijv. agranulocytose) na toediening van metamizol, hebben een verhoogd risico op gelijkaardige reacties na toediening van andere pyrazolones of pyrazolidines.

Anafylactische/anafylactoïde reacties

Bij de keuze van de toedieningsweg moet men rekening houden met het verhoogd risico op anafylactische/anafylactoïde reacties dat gepaard gaat met de parenterale toediening.

Bij de volgende patiënten is voorzichtigheid bijzonder vereist aangezien ze een bijzonder risico hebben om ernstige anafylactoïde reacties te ontwikkelen na toediening van metamizol (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”) :

- Patiënten met een bekend risico op de ontwikkeling van bronchospasmen of andere anafylactoïde reacties (bijv. urticaria, rhinitis, Quincke-oedeem) na inname van analgetica (bijv. salicylaten, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, indometacine, naproxen).
- Patiënten die lijden aan bronchiaal astma, in het bijzonder deze waarbij het astma gepaard gaat met rhinosinusitis veroorzaakt door poliepen.
- Patiënten die lijden aan chronische urticaria
- Patiënten die alcoholintolerantie vertonen, d.w.z.. patiënten die sterk reageren op de aanwezigheid van een minimale hoeveelheid alcohol in sommige dranken. De symptomen zijn uitgesproken roodheid van het gelaat, niezen en tranenvloed. Alcoholintolerantie kan wijzen op een nog niet gediagnosticeerd analgetisch astma syndroom.
- Patiënten die intolerant zijn voor kleurstoffen (bijv. tartrazine) of bewaarmiddelen (bijv. benzoaten).

Voor de toediening van metamizol moet de patiënt specifiek ondervraagd worden. Bij patiënten waarbij een risico op anafylactoïde reacties is geïdentificeerd, moet het gebruik van metamizol

geëvalueerd worden in functie van de risk/benefit verhouding. In geval van toediening in dergelijke situaties, is een strikt medisch toezicht vereist en moeten de beschikbare modaliteiten van spoedbehandeling geëvalueerd worden.

Geïsoleerde hypotensieve reacties:

De toediening van metamizol kan aanleiding geven tot geïsoleerde hypotensieve reacties (zie rubriek 4.8. "Bijwerkingen"). Het is mogelijk dat deze reacties dosisafhankelijk zijn.

Ze treden vooral op na parenterale toediening.

Om ernstige hypotensieve reacties van deze aard te vermijden, moet men :

- de intraveneuze injectie traag uitvoeren
- de hemodynamiek herstellen van patiënten die lijden aan vooraf bestaande hypotensie met volumetekort of dehydratatie, instabiele circulatie of een beginnende circulatoire collaps.
- aandacht besteden aan patiënten die hoge koorts vertonen.

De toediening van metamizol bij dergelijke patiënten moet nauwgezet geëvalueerd worden en de toediening moet onder strikte medische controle gebeuren.

Preventieve maatregelen zoals een stabilisatie van de circulatie kunnen nodig zijn om het risico op hypotensieve reactie te verminderen. Wat de patiënten met hypotensie of een instabiele circulatie betreft, (zie rubriek 4.3. "Contra-indicaties").

Ernstige huidreacties

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's, 'severe cutaneous adverse reactions') waaronder, het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS-syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen), die levenbedreigend of faat kunnen zijn, gemeld bij de behandeling met metamizol.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd te worden op huidreacties.

Wanneer zich tekenen en symptomen voordoen die wijzen op deze reacties, moet de toediening van metamizol onmiddellijk worden stopgezet en mag die op geen enkel moment worden hervat (zie rubriek 4.3)..

Metamizol mag alleen onder strikte monitoring van het hemodynamisch systeem toegediend worden bij patiënten waarbij een bloeddrukdaling absoluut moet vermeden worden. Het gaat om patiënten met ernstig coronair lijden of stenosen van de bloedvaten die de hersenen bevoeien.

Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie moet de toediening van hoge dosissen metamizol vermeden worden omwille van een verminderde eliminatiesnelheid.

De intraveneuze injectie moet zeer traag gebeuren aan een snelheid van niet meer dan 1 ml per min. om de injectie te kunnen stopzetten bij de eerste tekens van een anafylactische of anafylactoïde shock (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen").

NOVALGINE moet zeer traag (max. 1 ml/min) geïnjecteerd worden bij een patiënt in liggende houding en onder controle van de bloeddruk, het hartritme en het ademhalingsritme. Een te snelle injectie zou een bloeddrukdaling kunnen uitlokken..

Een voorafgaande test (injectie van 0,1 tot 0,2 ml en observatie van de patiënt gedurende 1 tot 2 minuten) onmiddellijk voor de toediening van de totale dosis kan het risico op anafylactische shock verminderen.

Als de koorts aanhoudt of optreedt na toediening van pyrazolderivaten zoals **NOVALGINE**, of als er pijnlijke huid- of slijmvliesletsels ter hoogte van de mond of de farynx worden waargenomen in de loop van de behandeling, moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden en mag er geen ander analgeticum of antipyreticum toegediend worden.

Deze periode duurt meestal 2 tot 3 weken, de periode waarin het aangewezen is om breed spectrum antibiotica en antimycotica toe te dienen.

Soms wordt er een rode verkleuring van de urine waargenomen : ze is ongevaarlijk en ze is te wijten aan de excretie van een ongevaarlijke metaboliet : rubazonzuur.

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel

Gevalen van acute hepatitis van voornamelijk hepatocellulair patroon werden gemeld bij patiënten die met metamizol werden behandeld, met een aanvang van enkele dagen tot een paar maanden na de start van de behandeling. Teken en symptomen omvatten verhoogde leverenzymen in het serum met of zonder geelzucht, vaak in het kader van andere overgevoeligheidsreacties op het geneesmiddel (bijv. huiduitslag, bloeddyscrasieën, koorts en eosinofilie) of gepaard gaande met kenmerken van auto-immunhepatitis. De meeste patiënten herstelden bij stopzetting van de behandeling met metamizol; toch werd in geïsoleerde gevallen progressie naar acuut leverfalen gemeld waarvoor levertransplantatie nodig was.

Het mechanisme van door metamizol geïnduceerd leverletsel is niet volledig opgehelderd, maar de beschikbare gegevens duiden op een immuno-allergisch mechanisme.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om contact op te nemen met hun arts indien symptomen die wijzen op leverletsel optreden. Bij dergelijke patiënten moet metamizol worden stopgezet en moet de leverfunctie worden beoordeeld.

Metamizol mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten met een episode van leverletsel tijdens de behandeling met metamizol, waarvoor geen andere oorzaak van leverletsel is vastgesteld.

NOVALGINE 500 mg filmomhulde tabletten bevat 32,71 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 32,7 mg natrium per ml, overeenkomend met 1,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

NOVALGINE I.M./I.V. 1 000 mg/2 ml oplossing voor injectie bevat 65,4 mg natrium per 2 ml, overeenkomend met 3,27% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 3,2 mg alcohol (ethanol) per ml, overeenkomend met 3,2 mg/ml (0,32% w/v). De hoeveelheid per ml in dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met de voeding: geen bijzondere gegevens.

Interacties met andere geneesmiddelen :

- Farmacokinetische inductie van metaboliserende enzymen: Metamizol kan metaboliserende enzymen induceren, waaronder CYP2B6 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van metamizol met bupropion, efavirenz, methadon, valproaat, cyclosporine, tacrolimus of sertraline kan een

vermindering in plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol gelijktijdig wordt toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

- Het toevoegen van metamizol aan methotrexaat kan de hematotoxiciteit van methotrexaat doen stijgen, vooral bij oudere patiënten. Daarom moet deze combinatie vermeden worden.
- Wanneer samen gebruikt, kan metamizol het effect van acetylsalicylzuur (Aspirine) op plaatjesaggregatie verminderen. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die lage doses Aspirine nemen voor cardioprotectie.
- Een studie waarbij 6 gezonde vrijwilligers oraal gedurende 4 dagen 3x500 mg/dag metamizol, gevolgd door een éénmalige orale dosis van 150 mg bupropion op dag 5 toegediend kregen, toonde aan dat Metamizol de halfwaardetijd van bupropion verhoogde met 35%. De halfwaardetijd van de actieve metaboliet hydroxybupropion werd verminderd met 38%. Daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen wanneer metamizol en bupropion samen worden toegediend.

Interacties met laboratoriumtesten:

- Interferentie met laboratoriumtesten die Trinder/Trinder-achtige reacties gebruiken (vb. testen om het gehalte aan creatinine, triglyceriden, HDL-cholesterol en urinezuur te meten in het serum) werden gerapporteerd bij patiënten die metamizol gebruiken.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van metamizol bij zwangere vrouwen.

Op basis van gepubliceerde gegevens is er geen bewijs voor teratogene of embryotoxische effecten bij zwangere vrouwen die gedurende het eerste trimester (n=568) blootgesteld werden aan metamizol. Bij speciale gevallen kunnen enkelvoudige doses metamizol gedurende het eerste en tweede trimester aanvaardbaar zijn indien er geen andere behandelingsopties zijn. Over het algemeen echter wordt het gebruik van metamizol tijdens het eerste en tweede trimester niet aanbevolen. Gebruik gedurende het derde trimester gaat gepaard met foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie en vernauwing van de ductus arteriosus) en dus is het gebruik van metamizol tijdens het derde trimester van de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). In geval van onbedoeld gebruik van metamizol tijdens het derde trimester dienen het vruchtwater en de ductus arteriosus gecontroleerd te worden via echografie en echocardiografie. Metamizol gaat door de placentawand.

Bij dieren veroorzaakte metamizol reproductietoxiciteit, maar geen teratogeniciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding:

De afbraakproducten van metamizol worden in belangrijke mate afgescheiden in de moedermelk en een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vooral het herhaaldelijk gebruik van metamizol tijdens de borstvoeding moet daarom vermeden worden. In geval van een enkele toediening van metamizol wordt moeders aangeraden om de moedermelk gedurende 48 uur na de toediening af te kolven en weg te doen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het effect van metamizol op de vruchtbaarheid bij de man en de vrouw.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Een ongewenst effect op het concentratie- en reactievermogen na toediening van de aanbevolen dosissen is niet bekend. In hoge dosissen moet men echter rekening houden met het feit dat het concentratie- en reactievermogen ongunstig kan beïnvloed zijn en dat dit bijgevolg een risico inhoudt in situaties waarin deze vaardigheden primordiaal zijn, zoals bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Het verbruik van alcohol kan dit risico nog verhogen.

4.8. Bijwerkingen

Hartaandoeningen

Kounis syndroom

Immuunsysteemaandoeningen

Metamizol kan een anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reacties, die ernstig tot levensbedreigend kunnen zijn, soms zelfs dodelijk, veroorzaken.

Deze reacties kunnen zelfs optreden bij patiënten die vroeger herhaaldelijk **NOVALGINE** kregen zonder complicaties.

Orale vormen :

Deze reacties kunnen zich onmiddellijk na de inname van metamizol of enkele uren later manifesteren. Over het algemeen treden ze op tijdens het eerste uur na toediening.

Oplossing voor injectie :

Deze reacties kunnen zich manifesteren tijdens de injectie van metamizol of enkele uren later. Over het algemeen treden ze op tijdens het eerste uur na toediening.

Voor alle formuleringen :

Er manifesteren zich typisch anafylactische en anafylactoïde reacties van lichte intensiteit ter hoogte van de huid en de slijmvliezen zoals : jeuk, urticaria, roodheid van de huid, oedeem, brandend gevoel, dyspnoe en, minder vaak, gastro-intestinale klachten.

Deze lichte reacties kunnen evolueren naar ernstigere vormen zoals gegeneraliseerde urticaria, ernstig Quincke-oedeem (met inbegrip ter hoogte van de larynx), ernstig bronchospasme, hartaritmie, bloeddrukdaling (soms voorafgegaan door een bloeddrukstijging), alsook een cardiovasculaire shock.

Bij patiënten met het analgetisch astmasyndroom komen intolerantiereacties meestal voor in de vorm van een astma-aanval.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid als syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS-syndroom (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen) gemeld in verband met de behandeling met metamizol (zie rubriek 4.4.)

Frequentie niet bekend: DRESS-syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Aplastische anemie, agranulocytose en pancytopenie, waaronder dodelijke afloop, leukopenie en thrombopenie.

Deze reacties worden beschouwd van immunologische aard te zijn en kunnen zelfs optreden bij patiënten die vroeger herhaaldelijk **Novalgine** kregen zonder complicaties.

De klinische symptomen van agranulocytose zijn de volgende :

- Inflammatoire letsels van de slijmvliezen zoals ulceraties ter hoogte van de mond-, farynx-, genitale of anorectale slijmvliezen,
- Koorts, onvoorspelbaar persisterend en recidiverend, die doet denken aan sepsis,
- rillingen,
- angina,
- sterke stijging van de sedimentatiesnelheid, terwijl er weinig of geen lymfadenopathieën zijn,
- afwezigheid van splenomegalie,
- hemoglobinespiegel, rode bloedcellen en plaatjes zijn normaal.

Na stopzetting van de behandeling regenereren de leukocyten gewoonlijk spontaan binnen de 2 tot 3 weken.

Tijdens deze periode is de toediening van breedpectrumantibiotica en antimycotica vereist.

Opgelet: de typische symptomen van agranulocytose kunnen minimaal zijn bij patiënten die behandeld worden met antibiotica.

De klinische symptomen van trombocytopenie zijn de volgende :

Toegenomen neiging tot bloedingen en petechiën ter hoogte van de huid en de slijmvliezen.

Bloedvataandoeningen

Geïsoleerde hypotensieve reacties :

Orale vormen : Occasioneel kunnen voorbijgaande en geïsoleerde hypotensieve reacties (niet geassocieerd met andere tekens van anafylactische/anafylactoïde reactie) optreden na toediening; in zeer zeldzame gevallen manifesteert deze reactie zich door een kritieke bloeddrukdaling.

Oplossing voor injectie : Occasioneel kunnen voorbijgaande en geïsoleerde hypotensieve reacties (niet geassocieerd met andere tekens van anafylactische/anafylactoïde reactie) optreden tijdens en na toediening; in zeer zeldzame gevallen manifesteert deze reactie zich door een kritieke bloeddrukdaling. Een snelle intraveneuze injectie kan dit risico verhogen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

In zeer zeldzame situaties, in het bijzonder bij patiënten met antecedenten van nierlijden, kan er een acute degradatie van de nierfunctie (acute nierinsufficiëntie) optreden met in enkele gevallen, oligurie, anurie of proteinurie. In geïsoleerde gevallen kan er interstitiële nefritis optreden.

Soms werd er een rode verkleuring van de urine waargenomen, waarschijnlijk te wijten aan de aanwezigheid van lage concentraties van een metaboliet, rubazonzuur.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen :

Ter hoogte van de injectieplaats kunnen pijn en lokale reacties, soms met inbegrip van flebitis, optreden.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Gevallen van gastrointestinale bloedingen werden gerapporteerd.

Lever- en galaandoeningen :

Frequentie niet bekend: Door een geneesmiddel veroorzaakt leverletsel, waaronder acute hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – 1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 **OF** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 24785592 – Link naar het formulier: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Overdosering

Dierexperimenten toonden aan dat de therapeutische marge van **NOVALGINE** zeer breed is. De toxische dosis is niet met zekerheid gekend maar ze bereikt zeer hoge waarden.

Tekens en symptomen:

De volgende reacties werden gerapporteerd in geval van acute overdosering: afname van de nierfunctie, acute nierinsufficiëntie (bijvoorbeeld als gevolg van interstitiële nefritis) en, eerder zelden, centrale neurologische symptomen (duizeligheid, slaperigheid, coma, convulsies), bloeddrukdaling (die soms evolueert naar shock), hartaritmieën (tachycardie).

In zeer hoge dosissen kan de uitscheiding van een onschadelijke metaboliet (rubazonzuur) aanleiding geven tot een rode verkleuring van de urine.

Te nemen maatregelen:

Er is geen specifiek antidotum van metamizol bekend.

Als de inname net heeft plaatsgehad, kan men proberen om de systemische absorptie van de actieve bestanddelen te beperken door primaire desintoxicatiemaatregelen (bijvoorbeeld maagspoeling) of vermindering van de absorptie (bijvoorbeeld actieve kool). De belangrijkste metaboliet (4-N-methylaminoantipyrine) kan geëlimineerd worden door hemodialyse, hemofiltratie, hemoperfusie of plasmafiltratie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : groep van pyrazolones, ATC code: N02 BB02

NOVALGINE behoort tot de groep van de pyrazolderivaten, en heeft een in hoofdzaak analgetische en antipyretische werking. Het heeft ook, in mindere mate, spasmolytische eigenschappen. Zijn werkingsmechanisme is niet volledig opgehelderd, maar zou onder gebaseerd zijn op een inhibitie van de prostaglandinesynthese en een omkeerbare inhibitie van de plaatjesaggregatie. Metamizol blokkeert het enzym cyclo-oxygenase en beïnvloedt de effecten van arachidonzuur. Er blijkt ook een centraal actieve component aanwezig te zijn. Het onderdrukken van de centrale pijn-waarneming door activatie van de neuronen in het pijn-inhiberend systeem wordt eveneens verondersteld een component te zijn van de anagetische activiteit.

Het anti-pyretisch effect wordt gemedieerd via een centrale aanval op het hitte-regulerend centrum in de hypothalamus, ondersteund door een verhoogde hitte-verspreiding via de periferie. Het anti-inflammatoir effect van natriummetamizol komt voort uit zijn anti-exudatieve en vasoconstrictieve eigenschappen, die, op zijn minst deels, een gevolg zijn van de inhibitie van endogene prostaglandine-synthese.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening, wordt natriummetamizol snel en bijna volledig opgenomen in het gastro-intestinale stelsel.

De maximale plasmaconcentraties (met betrekking tot alle metabolieten), werden bepaald na ongeveer 30 – 90 minuten. Na orale toediening van 1 g natriummetamizol, bedraagt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van MAA $10,5 \pm 2,8 \mu\text{g/mL}$, na rectale toediening van 1 g respectievelijk $6,1 \pm 1,9 \mu\text{g/mL}$.

Distributie

Na orale of intramusculaire toediening bedraagt de plasma eiwitbinding is 57,6 % (MAA), 47,9 % (AA), 17,8 % (FAA en 14,2 % (AAA).

Biotransformatie

Na orale toediening wordt metamizol wordt in de maag gehydrolyseerd tot 4-methyl-amino-antipyrine (MAA). MAA wordt omgezet tot 4-formyl-amino-antipyrine (FAA) en tot 4-amino-antipyrine (AA). AA wordt verder gemetaboliseerd tot 4-acetyl-amino-antipyrine (AAA). Slechts 65-70 % van de toegediende dosis wordt via deze metabolieten gerecupereerd. De metabolieten worden geëlimineerd via de nieren. Uit een studie met 362 gezonde vrijwilligers bleek dat geslacht en functioneel polymorfisme sterk gecorreleerd is met het metabool profiel van het individu. De N-demethylatie van de actieve metaboliet MAA, is verlaagd bij dragers van het CYP2C19*2 allel en bij NAT2-trage acetylators en verhoogd bij rokers. Acetylatie van de secundaire metaboliet AA is verlaagd bij mannen, bij alcoholdrinkers en bij NAT2-trage acetylators met een differentieel effect van NAT2*5 en NAT2*6 allelen. De formylatie van MAA is verminderd bij oudere individuen en bij dragers van defecte CYP2C9 en CYP2C19 allelen. Vrouwen en NAT2-trage acetylators vertoonden in de urine hogere concentraties van arachidonoyl(N)-methylamide en arachidonoylamide, daar waar dragers van het CYP2C19*17 allel geassocieerd werden met lagere concentraties van deze metabolieten. Alle genetische invloeden vertoonden een gen-dosis effect.

Eliminatie

De eliminatie gebeurt voor 90 % via de nieren met AAA als voornaamste metaboliet; 10% wordt via de gal uitgescheiden.

In het algemeen bedraagt het eliminatie halfleven 1,8 tot 4,6 uur. Bij vrijwilligers varieerde het halfleven van 2,6 h (21-30 jaar, n=12) tot 4,5 h (73 – 90 jaar, n=9).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Subchronische en chronische toxiciteit

Bij ratten die 900 mg natriummetamizol per kg lichaamsgewicht per os kregen toegediend, werd er na 13 weken een stijging van het aantal reticulocyten en van Ehrlich's lichaampjes vastgesteld

Vanaf een dosis van 300 mg natriummetamizol per kg lichaamsgewicht gedurende 6 maanden, werden een dosis-afhankelijke hemolytische anemie en functionele nier- en leverstoornissen waargenomen bij honden.

Mutageen en carcinogeen potentiëel

Lange-termijn onderzoeken in ratten waren niet indicatief voor enig carcinogeen potentiëel. In 2 van 3 lange-termijn studies in muizen werden, bij hoge doses, meer levercel-adenomen gevonden.

Reproductieve toxiciteit

Embryotoxiciteitsstudies in ratten en konijnen waren niet indicatief voor enig teratogeen effect.

Embryo-lethale effecten werden geobserveerd in konijnen vanaf een dagelijkse dosis van 100 mg per kg lichaamsgewicht, wat niet toxisch was voor de moederdieren. Bij ratten werden embryo-lethale effecten waargenomen bij doses die toxisch waren voor de moederdieren. Dagelijkse doses van meer dan 100 mg per kg lichaamsgewicht leidden bij ratten tot een langere dracht en geboorte-complicaties met een verhoogde mortaliteit voor de moederdieren en de nakomelingen.

Vruchtbaarheidstesten toonden een lichte daling in het aantal drachten bij doses van meer dan 250 mg per kg lichaamsgewicht en per dag. De vruchtbaarheid van de eerste generatie nakomelingen was niet verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

NOVALGINE 500 mg filmomhulde tabletten : Hypromellose - Macrogol 4.000 - Macrogol 8.000 - Magnesiumstearaat – Natriumsaccharine dihydraat - Talk - Titaandioxide (E 171).

NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing : Dinatriumfosfaat dodecahydraat – natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat – Gemengde olie 50/50 (bevat ethanol) – Natriumsaccharine – Gezuiverd water.

NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml oplossing voor injectie: Water voor injecteerbare bereidingen.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

NOVALGINE druppels voor oraal gebruik, oplossing: 3 jaar

NOVALGINE oplossing voor injectie: 3 jaar

NOVALGINE filmomhulde tabletten: 3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

NOVALGINE 500 mg filmomhulde tabletten: doos van 20 tabletten onder blister en

NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: bruine glazen flacon van 20 ml:

Bewaren beneden 25°C.

NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml oplossing voor injectie:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De ampullen **NOVALGINE** in buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

NOVALGINE 500 mg filmomhulde tabletten: doos van 20 tabletten onder blister.

NOVALGINE 500 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing : bruine glazen flacon van 20 ml.

NOVALGINE I.M./I.V. 1000 mg/2 ml oplossing voor injectie: doos van 10, 12 of 100 (ziekenhuisverpakking) ampullen van 2 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Belgium

Leonardo Da Vincilaan 19

1831 Diegem

Tel: 02/710 54.00

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NOVALGINE filmomhulde tabletten: BE067977

NOVALGINE druppels voor oraal gebruik, oplossing: BE067995

NOVALGINE oplossing voor injectie: BE067986

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/11/1961

Datum van laatste verlenging: 20/06/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2023