

# ANNEXE I

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**NOLOTIL, ampoules**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Métamizole..... 400 mg

Pour 1 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

- Douleur aiguë post-opératoire et post-traumatique.
- Douleur à composante spasmodique.
- Douleur d'origine cancéreuse.
- Fièvre ne répondant pas aux autres antipyrétiques.

Nolotil doit être utilisé par voie parentérale uniquement en cas de douleur sévère quand la voie orale n'est pas considérée adaptée.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

La dose est déterminée en fonction de l'intensité de la douleur ou de la fièvre et de la réponse individuelle. La dose efficace la plus faible doit être utilisée.

Chez les enfants et les adolescents jusqu'à 14 ans, une dose unique de 8 à 16 mg/kg peut être utilisée. En cas de fièvre une dose de 10mg/kg est en général suffisante chez les enfants. Chez les adolescents à partir de 15 et chez l'adulte (>53 kg) une dose unique jusqu'à 1000 mg peut être utilisée.

La dose totale quotidienne peut être répartie jusqu'en 4 doses administrées toutes les 6 à 8 heures.

L'effet peut être observé 30 minutes après l'injection.

**Tableau des posologies**

Poids corporel		Dose unique		Dose maximale quotidienne	
kg	âge	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 mois	0,1-0,3	40-120	0,4-1,2	160-480
9-15	1-3 ans	0,2-0,6	80-240	0,8-2,4	320-960
16-23	4-6 ans	0,3-0,9	120-360	1,2-3,6	480-1.440
24-30	7-9 ans	0,5-1,2	200-480	2,0-4,8	800-1.920
31-45	10-12 ans	0,6-1,8	240-720	2,4-7,2	960-2.880
46-53	13-14 ans	0,9-2,1	360-840	3,6-8,4	1.440-3.360
>53	≥15 ans	1,0-2,5*	400-1.000*	4,0-10,0*	1.600-4.000*

\*La dose unique peut être augmentée à 6,2 ml (2480 mg de métamizole) et la dose maximale quotidienne à 12,5 ml (5000 mg de métamizole) si nécessaire

En cas de douleur cancéreuse, chez les adolescents à partir de 15 et chez l'adulte (>53 kg) une dose unique d'une ½ ampoule peut être utilisée 4 fois par jour à un intervalle de 6 à 8 heures, jusqu'à une dose maximale de 4000 mg/jour. En cas d'utilisation des ampoules par voie orale dans le traitement des douleurs cancéreuses, le traitement ne doit pas dépasser 7 jours.

Lors de l'administration par voie parentérale, le matériel nécessaire pour traiter les rares cas de choc pouvant survenir, doit être disponible.

Les cas d'hypotension et d'un éventuel choc sont en relation avec la vitesse d'injection. Afin de limiter ce risque, l'injection doit être réalisée lentement. Une surveillance de la tension artérielle, des fréquences cardiaque et respiratoire doit être réalisée. Compte-tenu que l'hypotension peut être aussi liée à la dose, l'utilisation d'une dose unique de plus de 1000 mg de métamizole par voie i.v. doit être utilisée avec précaution.

Ce médicament est indiqué pour un traitement court. En cas de traitement supérieur à 7 jours, l'apparition des signes et symptômes cliniques liés à une agranulocytose, doivent être recherchés et un contrôle régulier de la NFS y compris la formule leucocytaire, doit être réalisé (voir rubrique 4.4 et 4.8).

### **Populations particulières**

#### *Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique*

Compte-tenu de la diminution de la vitesse d'élimination, l'administration de doses élevées répétées doit être évitée. Il n'y a pas de données concernant l'administration prolongée chez ces patients. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire en cas d'utilisation d'une dose unique.

#### *Patients âgés, patients en mauvais état général, patients avec une diminution de la clearance de créatinine*

La dose doit être diminuée chez ces patients compte-tenu que l'élimination des métabolites du métamizole peut être retardée.

### **Mode d'administration**

Administration intraveineuse (injection ou perfusion), intramusculaire ou orale.

Nolotil doit être administré par voie intramusculaire profonde ou intraveineuse. L'administration intraartérielle accidentelle peut provoquer une nécrose de la zone distale.

Avant injection la solution doit être à la température corporelle.

Nolotil peut être mélangé et/ou dilué avec du sérum glucosé, solution saline 0.9% ou solution Ringer. La stabilité de ce mélange est limitée. Elle doit être administrée immédiatement.

## **4.3. Contre-indications**

**Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :**

- Patients avec antécédents d'hypersensibilité ou réactions hématologiques au métamizole ou à d'autres pirazolones ou pyrazolidines (isopropylanimophénazone, propylphénazone, phénazone et phénylbutazone), ou hypersensibilité aux excipients (voir rubrique 6.1)
- Antécédents d'asthme ou d'intolérance déclenchés par la prise d'antalgique (angio-oedème, urticaire, bronchospasme ou autre forme de réaction anaphylactoïde) salicylé, paracétamol, AINS,
- Patients atteints de porphyrie hépatique aiguë intermittente
- Patients avec antécédents de déficit congénital de glucose-6-phosphato-déshydrogénase,
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6),
- Patients avec une hypotension artérielle préexistante ou d'hémodynamie instable,
- Injection intraartérielle (voir rubrique 4.2 et 4.4)
- Patients avec des antécédents de réactions cutanées lors d'administrations antérieures.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les patients doivent être avertis que Nolotil doit être administré uniquement après prescription médicale.

#### *Réactions hématologiques graves (agranulocytose/pancytopénie)*

Nolotil, contient du métamizole, dérivé de la pirazolone et peut provoquer un choc et une agranulocytose, effets rares mais pouvant mettre en danger la vie du patient (voir rubrique 4.8). Ce risque n'est pas lié à la dose et peut apparaître à tout moment du traitement y compris chez les patients ayant déjà reçu le métamizole sans avoir présenté cet effet indésirable.

Vu que Nolotil est indiqué dans le traitement des douleurs aiguës et en cas de fièvre élevée, la durée du traitement ne doit pas excéder une semaine. Dans le cas où un traitement d'une durée supérieure à 7 jours est

nécessaire, l'apparition des signes et symptômes cliniques liés à une agranulocytose, doivent être recherchés et un contrôle régulier de la NFS y compris la formule leucocytaire, doit être réalisé (voir rubrique 4.4 et 4.8).

En cas d'apparition de signes et symptômes d'agranulocytose, ou une NFS avec diminution de globules rouges, blancs ou plaquettes, le traitement doit immédiatement être interrompu sans attendre l'obtention des résultats. Le contrôle de la numération sanguine complète doit être réalisée jusqu'à sa normalisation. Tous les patients doivent être informés d'interrompre immédiatement le traitement par Nolotil en cas d'apparition de signes et symptômes de troubles sanguins (par exemple : malaise, infections, fièvre persistante, angine, lésions douloureuses de la muqueuse nasale ou buccale, hématomes, saignements, pâleur, détérioration inexpliquée de l'état général).

Les patients ayant présenté des réactions immunologiques avec Nolotil comme une agranulocytose, ont un risque élevé de présenter le même type de réactions avec d'autres pirazolones ou pyrazolidines.

#### Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et choc anaphylactique

Nolotil peut provoquer des réactions et un choc anaphylactique pouvant mettre en danger la vie du patient (voir rubrique 4.8). Lors de l'administration de Nolotil, il doit être pris en compte que le risque d'apparition de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes est augmenté lors de l'administration parentérale.

Le risque de réactions anaphylactoïdes graves est plus élevé chez les patients présentant:

- Un asthme ou une intolérance déclenchée par la prise d'antalgique à type d'urticaire, angio-œdème (voir rubrique 4.3),
- Un asthme, particulièrement en présence de rhino-sinusite et polypes nasaux,
- Une intolérance aux colorants (p.ex. tartrazine) et/ou conservateurs (p.ex. benzoates),
- Une intolérance à l'alcool : patients présentant des éternuements, larmoiement, érythème facial même avec de petites quantités d'alcool. Une intolérance à l'alcool de ce type pourrait indiquer un syndrome asthmatique liée aux antalgiques non encore diagnostiqué (voir rubrique 4.3).

Par conséquent, une précaution particulière est nécessaire en cas d'antécédents d'asthme ou allergies.

Avant l'administration de Nolotil tous les risques antérieurement mentionnés ou cités dans la rubrique Contre-indications doivent être éliminés. Chez les patients avec un risque élevé de réactions anaphylactoïdes, Nolotil doit être utilisé uniquement si les bénéfices attendus sont supérieures aux risques encourus. En cas d'utilisation, le patient doit être étroitement surveillé et le matériel nécessaire en cas d'urgence doit être disponible.

Les patients ayant présenté des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions immunologiques avec Nolotil, ont un risque élevé de présenter le même type de réactions avec d'autres pirazolones ou pyrazolidines.

#### Hypotensions sévères

Nolotil peut occasionner une hypotension artérielle (voir rubrique 4.8). Cette hypotension peut être dose-dépendante et elle est plus fréquente lors de l'administration parentérale.

Ce risque peut être augmenté dans les cas suivants :

- Patient avec une hypotension préexistante, hypovolémie ou déshydratation, instabilité hémodynamique ou insuffisance circulatoire (p.ex. patients avec un infarctus du myocarde ou polytraumatisés).
- Patients avec fièvre élevée.

Chez ces patients, l'indication doit être bien confirmée et l'administration étroitement surveillée. Certaines mesures préventives peuvent être nécessaires (p.ex. stabilisation hémodynamique) afin de diminuer les risques d'hypotension. Chez les patients avec une coronaropathie sévère ou avec une sténose importante des vaisseaux cérébraux, une surveillance des paramètres hémodynamiques est nécessaire afin d'éviter une diminution de la tension artérielle.

#### Réactions cutanées graves

De réactions cutanées graves pouvant mettre en danger la vie du patient, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportées chez de patients traités par métamizole. En cas d'apparition de signes et symptômes de SSJ ou NET (éruptions cutanées avec ampoules ou lésions des muqueuses) le traitement par Nolotil doit être immédiatement arrêté et ne doit pas être réutilisé. Les patients doivent être avertis de surveiller étroitement l'apparition de signes et symptômes de réactions cutanées.

#### Hémorragie gastro-intestinale

De cas d'hémorragie gastro-intestinale ont été rapportés chez les patients traités par métamizole. Dans plusieurs de ces cas les patients avaient reçu un traitement concomitant (p.ex. AINS) ou une dose élevée de métamizole.

### Hépatotoxicité

De cas d'hépatite aiguë avec des lésions hépatocellulaires

ont été rapportés chez de patients traités par métamizole pouvant apparaître après quels jours ou mois après le début du traitement. Les signes et symptômes incluent une augmentation du taux plasmatique des enzymes hépatiques avec ou sans ictère, observées dans le contexte d'autres manifestations d'hypersensibilité (éruption cutanée, troubles sanguins, fièvre, éosinophilie) ou accompagnés des caractéristiques d'une hépatite auto-immune. Une récupération a été observée chez la majorité de patients, cependant dans certains cas une aggravation jusqu'à une insuffisance hépatique aiguë ayant eu besoin d'une greffe hépatique a été rapportée. Le mécanisme des lésions hépatiques induites par métamizole n'est pas complètement connu, mais les données suggèrent un mécanisme immunoallergique.

Les patients doivent être prévenus de prendre contact avec leur médecin dès l'apparition des signes évocateurs d'un trouble hépatique. Chez ces patients le traitement doit être interrompu et la fonction hépatique évaluée. Chez ces patients le traitement ne doit pas être réintroduit à moins qu'une autre cause responsable de la lésion hépatique ait été établie.

### Risque associé à la voie d'administration

La technique d'injection doit être surveillée. L'injection intraartérielle accidentelle peut être responsable d'une nécrose distale avec risque d'amputation.

### Risque dans les populations particulières

Nolotil doit être utilisé chez les patients âgés ou chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique, uniquement après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Méthotrexate et autres médicaments antinéoplasiques

L'administration concomitante de métamizole avec le méthotrexate et d'autres médicaments antinéoplasiques peut augmenter la toxicité sanguine des antinéoplasiques, particulièrement chez le sujet âgé. Par conséquent, cette association doit être évitée.

### Chlorpromazine

L'utilisation concomitante de métamizole et chlorpromazine peut provoquer une hypothermie sévère.

### Acide acétylsalicylique

En cas d'administration concomitante le métamizole peut provoquer une diminution de l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Par conséquent, le métamizole doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant des faibles doses d'acide acétylsalicylique comme cardioprotecteur.

### Induction enzymatique

Le métamizole peut induire les enzymes comme le CYP2B6 et le CYP3A4.

### Alcool

Les effets de l'alcool et du métamizole peuvent être augmentés en cas d'association.

### Interaction avec les pirazolones

Les pirazolones peuvent interagir avec les anticoagulants oraux, le captopril, le lithium, et le triamtèrene. L'efficacité des antihypertenseurs et des diurétiques peut être affectée par les pirazolones. Le rôle du métamizole dans ces interactions est inconnu.

Le métamizole peut diminuer la concentration plasmatique du bupropion, evafirenz, métahdone, valproate, ciclosporine, tracolimus ou sertraline pouvant résulter en une diminution de l'efficacité de ces molécules. Une surveillance clinique ou un dosage des taux plasmatiques est nécessaire en cas d'association.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation du métamizole pendant la grossesse.

D'après les données disponibles chez les femmes enceintes exposées au métamizole pendant le premier trimestre de la grossesse (n=568) d'effets tératogènes ou embryotoxiques n'ont pas été observés. Dans certains cas, l'utilisation d'une dose unique de métamizole pendant le premier ou deuxième trimestre de la grossesse serait possible en cas d'absence d'alternative. Cependant son utilisation n'est pas recommandé. Son utilisation pendant le troisième trimestre est associé à une foetotoxicité (insuffisance rénale et sténose du

ductus artériel), par conséquent, son utilisation est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). En cas d'utilisation accidentelle pendant le troisième trimestre de la grossesse, le liquide amniotique et le ductus artériel doivent être contrôlés par une échographie et une échocardiographie.

Le métamizole traverse la barrière placentaire. Dans les études chez l'animal, le métamizole est responsable d'une toxicité sur la reproduction mais aucun effet tératogène du métamizole n'a été observé (voir rubrique 5.3).

Compte-tenu du peu de données chez l'homme, il est recommandé de ne pas utiliser le métamizole au cours du premier trimestre de la grossesse. A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du métamizole est à éviter au cours du deuxième trimestre de la grossesse.

Comme tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines même si son effet est faible, le métamizole peut exposer à une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un effet antiagrégant plaquettaire chez la mère et l'enfant. En conséquence, le métamizole est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

### Allaitement

Les métabolites du métamizole passent dans le lait maternel et ont été retrouvée en quantité considérable. Un risque pour le nourrisson ne peut pas être éliminé. Par conséquent son utilisation répétée pendant l'allaitement doit être évitée. En cas d'administration unique, le lait maternel doit être collecté et éliminé évité pendant les 48 heures qui suivent l'administration du métamizole.

### Fertilité

Il n'y a pas de données sur l'effet du métamizole sur la fertilité chez l'homme. Chez l'animal, aucun effet sur la fertilité n'a été démontré (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Aux doses recommandées, aucun effet sur la concentration ou sur le temps de réaction n'est attendu. Toutefois, les patients doivent être prévenus qu'en cas d'administration de doses élevées cette aptitude pourrait être altérée et il est donc recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines ou de réaliser des activités pouvant leur mettre en danger. Ceci est à prendre en compte en cas de consommation d'alcool.

## **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, <1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000, <1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, <1/1000$ ) ; très rare ( $<1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

### **b) Tableau des effets indésirables**

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : leucopénie.

Très rares : agranulocytose (y compris de cas fatals), thrombopénie.

Inconnue : septicémie, anémie aplasique, pancytopenie (y compris des cas fatals).

Ces effets indésirables sont très probablement d'étiologie immunologique. Ils peuvent survenir même en cas où le métamizole a déjà été utilisé auparavant sans complications.

L'agranulocytose se manifeste par de la fièvre, des frissons, une douleur oropharyngée, une dysphagie, une stomatite, une rhinite, une pharyngite, des lésions de l'appareil génital et une inflammation anale. Ces symptômes peuvent être légers en cas de prise concomitante d'antibiotiques. La lymphadénopathie ou la splénomégalie peuvent être légères ou absentes. La vitesse de sédimentation est très augmentée et les granulocytes très diminués ou disparus. Le taux d'hémoglobine, la NFS et les plaquettes peuvent aussi être modifiés.

Le traitement avec Nolotil doit être arrêté **immédiatement** et une consultation médicale en urgence est nécessaire dès l'apparition des signes et symptômes d'agranulocytose ou anémie aplasique.

### Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions ou éruptions cutanées.

Rares : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (principalement après administration parentérale), asthme (chez les patients avec antécédents d'asthme induit par les analgésiques), exanthème maculo-papuleux.

Très rares : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson

Inconnue : choc anaphylactique (y compris de cas fatals), hypersensibilité.

Les réactions le plus bénignes (p.ex. réactions cutanées et muqueuses comme prurit, sensation de brûlure, érythème, œdème, dyspnée, troubles gastro-intestinaux) peuvent évoluer vers de formes plus graves (p.ex. urticaire géante, angio-œdème, œdème de Quincke, bronchospasme, arythmies, hypotension artérielle, parfois précédée d'hypertension). Dès l'apparition de lésions cutanées le traitement par Nolotil doit être **immédiatement** arrêté. En cas de réactions graves, une consultation médicale immédiate est nécessaire.

Dès l'apparition de signes et/ou symptômes d'anaphylaxie un traitement adapté doit être instauré.

Les réactions anaphylactiques peuvent apparaître pendant ou immédiatement après l'administration mais elles peuvent aussi apparaître quelques heures après. Elles apparaissent en générale, dans l'heure qui suit l'administration.

### Affections cardiaques

Inconnue : Syndrome de Kounis

### Affections vasculaires

Fréquent: hypotension artérielle.

Peu fréquente : douleur au site d'injection

Très rares : choc, phlébite.

L'hypotension artérielle qui apparait pendant ou après l'administration peut être induite par le médicament et n'est pas accompagnée des signes de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde. Dans ces cas, elle peut conduire à un choc.

Les injections rapides augmentent le risque d'hypotension. Après une injection rapide, une hypotension importante dose-dépendante peut être observée sans d'autres signes d'intolérance au médicament.

### Affections gastro-intestinales

Inconnue : hémorragies gastro-intestinales.

### Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : insuffisance rénale aiguë, protéinurie, oligurie, anurie, néphrite interstitielle.

Inconnue : chromaturie

L'élimination de l'acide rubazonique, métabolite inactif du métamizole, peut produire une coloration rougeâtre de l'urine qui disparaît après l'arrêt du traitement.

### Affections hépatobiliaires

Inconnue : lésion hépatique pharmaco-induite, y compris hépatite aiguë, ictère, augmentation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4).

## **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage aigu, les symptômes suivants ont été rapportés : des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des troubles de la fonction rénale/insuffisance rénale aiguë (pouvant se manifester par une néphrite interstitielle) et dans des cas plus rares, atteinte du système nerveux (vertiges, somnolence, convulsions, coma) et hypotension artérielle, voire collapsus cardio-vasculaire et tachycardie.

Après administration des doses élevées, l'élimination du métabolite, l'acide rubazonique, peut donner à l'urine une coloration rougeâtre.

### Traitement

Il n'y a pas d'antidote spécifique du métamizole. Si l'ingestion est récente, des mesures destinées à réduire l'absorption (p.ex. charbon actif) afin de limiter le passage systémique peuvent être réalisées. Le métabolite principal (4-méthylaminoantipirine) peut être éliminé par hémodialyse, hémofiltration, hémoperfusion ou filtration plasmatique.

Le traitement de l'intoxication et la prévention des complications graves peuvent nécessiter une prise en charge et un traitement adapté.

#### Mesures d'urgence en cas d'hypersensibilité grave (choc)

Dès l'apparition des premiers symptômes (p.ex. réactions cutanées (érythème, urticaire), agitation, céphalées, hyperhidrose, nausées), l'injection doit être arrêtée et une voie veineuse mise en place. En plus, des mesures d'urgence habituelles comme allonger le patient, le maintien des voies respiratoires libres ou l'administration d'oxygène doivent être appliquées, d'autres mesures d'urgence peuvent être nécessaires :

- Administration d'adrénaline i.v.  
Diluer 1 ml d'adrénaline 1 :1000 en 10 ml ou utiliser de l'adrénaline 1 :10000. Prélever 1ml (0,1 mg d'adrénaline) et injecter lentement en surveillant le pouls et la tension artérielle (surveiller l'éventuelle apparition des troubles du rythme cardiaque). Le réinjection d'adrénaline est possible.
- Administrer des substituts plasmatiques ou solution Ringer.
- Administration des glucocorticoïdes i.v. (par exemple 250-1000 mg de prednisolone). La réadministration des corticoïdes est possible.

Les doses proposées concernent les adultes de poids corporel normal, chez les enfants les doses doivent être calculées en fonction du poids. D'autres mesures peuvent être nécessaires en fonction des symptômes : assistance respiratoire, antihistaminiques. En cas d'arrêt cardiaque une réanimation selon les recommandations sera réalisée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Autres antalgiques et antipyrétiques, Pirazolones,**

**code ATC : N02BB.**

Le métamizole est un antalgique, antipyrétique et spasmolytique de la famille des pirazolones,

Son mécanisme d'action précis reste inconnu.

Certaines données indiquent que le métamizole et son principal métabolite (4-méthyl-amino-antipyrine) auraient un mécanisme d'action combiné, central et périphérique. A de doses supra-thérapeutiques, un effet anti-inflammatoire pourrait être observé, lequel pourrait être lié à une inhibition de la synthèse de prostaglandines.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Après administration par voie orale, le métamizole s'hydrolyse rapidement dans l'estomac en son principal métabolite, la 4-méthyl-amino-antipyrine (4-MAA), est facilement absorbé. Le métamizole administré par voie orale est absorbée presque complètement. La prise concomitante avec la nourriture n'a pas d'effet sur sa pharmacocinétique.

#### Distribution

La 4-MAA est liée à 58% aux protéines. Les autres métabolites sont liés aux protéines de la façon suivante : 4-aminoantipyrine (48%), 4-formylaminoantipyrine (18%) et 4-acétylaminoantipyrine (14%). Le métamizole traverse la barrière placentaire. Les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

#### Biotransformation

Le principal métabolite du métamizole, la 4-MAA est ultérieurement métabolisé dans le foie par oxydation et par desméthylation, suivi d'une acétylation. Les principaux métabolites sont : 4-méthyl-amino-pyridine (4-MAA), 4-aminoantipyrine (4-AA), 4-formylaminoantipyrine (4-FAA) et 4-acétylaminoantipyrine (4-AcAA). L'étude des 4 métabolites principaux a montré que les effets antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire peuvent être attribués au 4-MAA et au 4-AA.

#### Elimination

Chez le volontaire sain, après administration orale et IV, plus de 90% de la dose est éliminée dans l'urine après 7 jours. La demi-vie d'élimination est d'environ 10 heures. Pour le 4-MAA la demi-vie d'élimination après une

dose unique par voie orale est de 2,7 heures, pour les autres principaux métabolites la demi-vie d'élimination varie entre 3,7 et 11,2 heures. L'élimination des métabolites est plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte.

Chez le volontaire sain âgé, la demi-vie d'élimination du 4-MAA et du 4-AA est significativement supérieure avec une clearance significativement inférieure à celles observées chez les sujets jeunes.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique, les demi-vies d'élimination du 4-MAA et du 4-AA sont multipliées par trois. Chez les patients avec une fonction rénale altérée, l'élimination de certains métabolites (4-AcAA, 4-FAA) est réduite. Par conséquent, les doses élevées doivent être évitées chez les patients avec une fonction hépatique ou rénale anormale.

### **Linéarité/Non-linéarité**

La pharmacocinétique de tous les métabolites du métamizole est non linéaire. La signification clinique de ces données n'est pas connue. En cas de traitement de courte durée, l'accumulation des métabolites à une conséquence limitée.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Des études de toxicité à dose unique ou à doses répétées ont été réalisées chez les rongeurs et les non-rongeurs.

La toxicité aiguë par voie orale est faible. Les valeurs de DL50 chez le rat et la souris varient entre 3127 et 4351 mg/kg. La tolérance gastrique est bonne. Chez les rats qui ont reçu 1000mg/kg d'érosions de la muqueuse a été observée. La toxicité gastro-intestinale peut aussi être observée chez les patients en cas de surdosage. En cas d'administration i.v. la DL50 était de 2.389 mg/kg dans les deux espèces.

Aucun effet n'a été observé chez le rat et chez le chien après une administration sous-cutanée ou intraveineuse d'une dose de 50, 150 et 450 mg/kg/jour pendant 4 semaines.

La toxicité chronique par voie orale a été étudié chez le rat et le chez le chien avec des doses allant de 100 à 900 mg/kg/jour sans qu'il soit observé des modifications morphologiques.

Les études de reproduction chez le rat après administration par voie orale n'ont pas montré des modifications dans les générations F1 et F2. Les résultats des études de tératogénèse n'ont pas démontré des malformations.

Les études *in vivo* et *in vitro* n'ont pas montré de potentiel génotoxique. Les études de cancérogénèse y compris de cancérogénèse trans-placentaire, n'ont pas montré de potentiel tumorigène.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Eau pour préparation injectable.

### **6.2. Incompatibilités**

Le contenu de l'ampoule ne doit pas être mélangé avec des solutions intraveineuses pour corriger le pH ou pour nutrition parentéral (aminoacides, lipides).

Il n'est pas recommandé de mélanger l'ampoule avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.2).

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 ml en ampoule ; boîte de 5 ou 100 ampoules.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Voir rubrique 4.2 Posologie et Mode d'administration.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN ESPAGNE**

**BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, S.A.**  
PRAT DE LA RIBA 50  
08174 SAN CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)  
ESPAÑA

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Janvier 2021

## **11. DOSIMETRIE**

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**