
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

Infusion intraveineuse de paracétamol 100 ml – BYAMOL

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque 100 ml contient

Paracétamol BP.....1000 mg

Eau pour injection BP.....q.s.

3. Forme pharmaceutique

Solution pour perfusion

Une solution limpide et incolore essentiellement exempte de particules visibles.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Il est indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs modérées, notamment postopératoires et dans le traitement de courte durée de la fièvre, lorsque l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée par un besoin urgent de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies de l'administration n'est pas possible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse.

Ce médicament est réservé aux adultes, adolescents et enfants pesant plus de 33 kg.

Posologie:

Dosage basé sur le poids du patient (veuillez consulter le tableau de dosage ci-dessous)

Poids du patient	Dose par administration	Volume par administration	Volume maximal de paracétamol (10 mg/ml) par administration basé sur les limites de poids supérieures du groupe (ml)**	Dose journalière maximale*
> 33kg à ≤ 50kg	15 mg/kg	1.5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg sans

				dépasser 3 g
> 50 kg avec facteurs de risque supplémentaires d'hépatotoxicité	1g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg et aucun facteur de risque supplémentaire d'hépatotoxicité	1g	100 ml	100 ml	4 g

* **Dose quotidienne maximale:** La dose quotidienne maximale telle que présentée dans le tableau ci-dessus est destinée aux patients qui ne reçoivent pas d'autres produits contenant du paracétamol et doit être ajustée en conséquence en tenant compte de ces produits.

** Les patients pesant moins auront besoin de volumes plus petits.

L'intervalle minimum entre chaque administration doit être d'au moins 4 heures. Pas plus de 4 doses à administrer en 24 heures.

L'intervalle minimum entre chaque administration chez les insuffisants rénaux sévères doit être d'au moins 6 heures.

Insuffisance rénale sévère:

Il est recommandé, lors de l'administration de paracétamol à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), d'augmenter l'intervalle minimum entre chaque administration à 6 heures.

Insuffisance hépatique:

Chez l'adulte présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une dénutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique), une déshydratation : La dose journalière maximale ne doit pas dépasser 3 g.

Mode d'administration:

Faites attention lors de la prescription et de l'administration de paracétamol afin d'éviter les erreurs de dosage dues à une confusion entre milligramme (mg) et millilitre (ml), ce qui pourrait entraîner un surdosage accidentel et la mort. Assurez-vous que la dose appropriée est communiquée et distribuée. Lorsque vous rédigez des ordonnances, indiquez à la fois la dose totale en mg et la dose totale en volume.

La solution de paracétamol est administrée en perfusion intraveineuse de 15 minutes.

4.3 Contre-indications

Le paracétamol est contre-indiqué:

- chez les patients présentant une hypersensibilité au paracétamol ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol) ou à l'un des excipients.
- en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avertissements

RISQUE D'ERREUR DE MÉDICAMENT

<p>Veillez à éviter les erreurs de dosage dues à une confusion entre milligramme (mg) et millilitre (ml), ce qui pourrait entraîner un surdosage accidentel et la mort.</p>

Il est recommandé d'utiliser un traitement antalgique oral adapté dès que cette voie d'administration est possible.

Afin d'éviter tout risque de surdosage, vérifiez que les autres médicaments administrés ne contiennent ni paracétamol ni propacétamol.

Des doses supérieures à celles recommandées entraînent un risque de lésions hépatiques très graves. Les symptômes cliniques et les signes de lésions hépatiques (y compris hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) sont généralement observés pour la première fois après deux jours d'administration du médicament avec un pic généralement observé après 4 à 6 jours. Le traitement par antidote doit être administré dès que possible.

Précautions d'emploi

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence en cas de:

- insuffisance hépatocellulaire,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique),
- déshydratation.

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

- Le probénécide provoque une réduction de près de 2 fois de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une diminution de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant par le probénécide,
- Le salicylamide peut prolonger la t_{1/2} d'élimination du paracétamol,

- Il faut faire attention à la prise concomitante de substances inductrices d'enzymes.
- L'utilisation concomitante de paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) avec des anticoagulants oraux peut entraîner de légères variations des valeurs de l'INR. Dans ce cas, une surveillance accrue des valeurs de l'INR doit être effectuée pendant la période d'utilisation concomitante ainsi que pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement par paracétamol.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

L'expérience clinique de l'administration intraveineuse de paracétamol est limitée. Cependant, les données épidémiologiques issues de l'utilisation de doses thérapeutiques orales de paracétamol n'indiquent aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Les données prospectives sur les grossesses exposées à des surdosages n'ont pas montré d'augmentation du risque malformatif.

Aucune étude de reproduction avec la forme intraveineuse de paracétamol n'a été réalisée chez l'animal. Cependant, les études par voie orale n'ont pas montré de malformation d'effets fœtotoxiques.

Néanmoins, le paracétamol ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Dans ce cas, la posologie et la durée recommandées doivent être strictement respectées.

Lactation:

Après administration orale, le paracétamol est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Aucun effet indésirable sur les nourrissons allaités n'a été rapporté.

Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé chez les femmes qui allaitent.

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

Non pertinent.

4.8 Effets indésirables

Comme tous les produits à base de paracétamol, les effets indésirables du médicament sont rares (>1/10000, <1/1000) ou très rares (<1/10000), ils sont décrits ci-dessous:

Système d'organes	Rare >1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000
Générale	Malaise	Réaction d'hypersensibilité

Cardiovasculaire	Hypotension	
Foie	Augmentation des taux de transaminases hépatiques	
Plaquette/sang		Thrombocytopénie, leucopénie, Neutropénie.

Des effets indésirables fréquents au site d'injection ont été rapportés au cours des essais cliniques (douleur et sensation de brûlure).

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité allant du simple rash cutané ou urticaire au choc anaphylactique ont été rapportés et nécessitent l'arrêt du traitement.

Des cas d'érythème, de bouffées vasomotrices, de prurit et de tachycardie ont été rapportés.

4.9 Surdosage

Il existe un risque d'atteinte hépatique (dont hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique), en particulier chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients atteints d'hépatopathie, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de dénutrition chronique et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Un surdosage peut être fatal dans ces cas.

▪ Les symptômes apparaissent généralement dans les 24 premières heures et comprennent : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales. Un surdosage, 7,5 g ou plus de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 140 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'induire une nécrose complète et irréversible, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie qui peut entraîner le coma et la mort. Simultanément, une augmentation des taux des transaminases hépatiques (AST, ALT), de la lactate déshydrogénase et de la bilirubine est observée ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration.

Les symptômes cliniques de lésions hépatiques sont généralement évidents initialement après deux jours et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Mesures d'urgence

- Hospitalisation immédiate.
- Avant de débiter le traitement, prélever un tube de sang pour dosage plasmatique du paracétamol, le plus tôt possible après le surdosage.
- Le traitement comprend l'administration de l'antidote, la N-acétylcystéine (NAC), par voie intraveineuse. ou voie orale, si possible avant la 10^{ème} heure. La NAC peut

cependant offrir une certaine protection même après 10 heures, mais dans ces cas, un traitement prolongé est administré.

- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués en début de traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en une à deux semaines avec une restauration complète de la fonction hépatique. Dans les cas très graves, cependant, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques:

Classe pharmacothérapeutique: Autres antalgiques et antipyrétiques, code ATC: N02BE01

Le mécanisme précis des propriétés analgésiques et antipyrétiques du paracétamol reste à établir; elle peut impliquer des actions centrales et périphériques.

Le paracétamol procure un début de soulagement de la douleur dans les 5 à 10 minutes après le début de l'administration. Le pic d'effet analgésique est obtenu en 1 heure et la durée de cet effet est généralement de 4 à 6 heures.

Le paracétamol réduit la fièvre dans les 30 minutes suivant le début de l'administration avec une durée de l'effet antipyrétique d'au moins 6 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes:

Absorption:

La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g après administration unique et après administration répétée pendant 24 heures.

La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 500 mg et 1 g de Paracétamol est similaire à celle observée après perfusion de 1 g et 2 g de propacétamol (correspondant respectivement à 500 mg et 1 g de paracétamol). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de paracétamol observée au bout de 15 minutes de perfusion intraveineuse de 500 mg et 1 g de Paracétamol est respectivement d'environ 15 µg/ml et 30 µg/ml.

Distribution:

Le volume de distribution du paracétamol est d'environ 1 L/kg.

Le paracétamol n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques.

Après perfusion de 1 g de paracétamol, des concentrations significatives de paracétamol (environ 1,5 µg/ml) ont été observées dans le liquide céphalo-rachidien dès la 20ème minute suivant la perfusion.

Métabolisme:

Le paracétamol est métabolisé principalement dans le foie selon deux voies hépatiques majeures: la conjugaison avec l'acide glucuronique et la conjugaison avec l'acide sulfurique. Cette dernière voie est rapidement saturable à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible fraction (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450 en un intermédiaire réactif (N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison avec la cystéine et le mercapturique. acide. Cependant, lors d'un surdosage massif, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination:

Les métabolites du paracétamol sont principalement excrétés dans les urines. 90 % de la dose administrée est excrétée en 24 heures, principalement sous forme de conjugués glucuronide (60-80 %) et sulfate (20-30 %). Moins de 5 % sont éliminés sans modification. La demi-vie plasmatique est de 2,7 heures et la clairance corporelle totale est de 18 L/h.

Nouveau-nés, nourrissons et enfants

Les paramètres pharmacocinétiques du paracétamol observés chez le nourrisson et l'enfant sont similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception d'une demi-vie plasmatique légèrement plus courte (1,5 à 2 h) que chez l'adulte. Chez le nouveau-né, la demi-vie plasmatique est plus longue que chez le nourrisson, soit environ 3,5 heures. Les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants jusqu'à 10 ans excrètent significativement moins de glucuronide et plus de sulfates conjugués que les adultes.

*Tableau. Les valeurs pharmacocinétiques liées à l'âge (clairance standardisée, *CLstd/Foral (l.h⁻¹70kg⁻¹) sont présentées ci-dessous.*

Âge	poids (kg)	CLstd/Foral (l.h ⁻¹ 70 kg ⁻¹)
40 semaines PCA	3.3	5.9
3 mois PNA	6	8.8
6 mois PNA	7.5	11.1
1 an PNA	10	13.6

2 ans PNA	12	15.6
5 ans PNA	20	16.3
8 ans PNA	25	16.3

*CLstd est l'estimation de la population pour CL

Publics particuliers:

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-30 ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée, la demi-vie d'élimination variant de 2 à 5,3 heures. Pour les conjugués glucuronide et sulfate, la vitesse d'élimination est 3 fois plus lente chez l'insuffisant rénal sévère que chez le sujet sain. Il est donc recommandé, lors de l'administration de paracétamol à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min), d'augmenter l'intervalle minimum entre chaque administration à 6 heures.

Sujets âgés

La pharmacocinétique et le métabolisme du paracétamol ne sont pas modifiés chez le sujet âgé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme au-delà des informations incluses dans les autres rubriques du RCP.

Des études sur la tolérance locale du paracétamol chez le rat et le lapin ont montré une bonne tolérance. L'absence d'hypersensibilité de contact retardée a été testée chez le cobaye.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Acide citrique monohydraté

Phosphate de sodium dibasique anhydre

Bisulfite de sodium

Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Le paracétamol ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

24mois.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de stockage en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au dessus de 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur ni au congélateur.

6.5 Nature et contenu du récipient

La perfusion intraveineuse de paracétamol est conditionnée dans un flacon en plastique FFS de 100 ml.

Chaque bouteille emballée dans un carton avec notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Avant l'administration, le produit doit être inspecté visuellement pour détecter toute matière particulière et toute décoloration. A usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

7. Nom et adresse du fabricant

Abaris Healthcare Pvt. Ltd.

Survey No. 1407-11, Village: Rajpur,

Tal: Kadi, Dist: Mehsana-382740, Gujarat.

8. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Conical Pharmaceuticals

13 FF Raghuvir, Bapasitaram chowk,

Nava Naroda, Ahmedabad- 382346,

Gujarat, India.

info@conicalpharmaceuticals.com