

ASMETAMOL

(PARACETAMOL INFUSION 1% W/V)

1. NOM DU MEDICAMENT

1.1 Nom du produit: ASMETAMOL (Perfusion de paracétamol 1% p/v)

Marque: ASMETAMOL

Nom générique: Perfusion de paracétamol 1% p/v

1.2 Force posologique: 1000 mg/ 100 ml

1.3 Forme posologique: Solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition

Chaque 100 ml contient:

Paracétamol BP 1000 mg

Eau pour préparations injectables BP q.s.

Durée de conservation: 36 mois

Taille du lot: 20,000 bouteilles

S. Non.	Ingrédients	Spécification	Réclamer mg/ml	Qté. mg/100 ml	Qté. kg / 2000 / Liters	Raison pour Inclusion
Ingrédient actif						
1.	Paracétamol	BP	10,000	1000,00*	20,30*	Actif
Inactive Ingredients						
2.	Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté	BP	--	13,000	0,260	Agent tampon
3.	Mannitol	BP	--	3850,00	77,000	Agent de tonicité
4.	Acide chlorhydrique dilué	BP	--	q.s.	q.s.	Ajustement du pH
5.	Hydroxyde de sodium	BP	--	q.s.	q.s.	Ajustement du pH
6.	Eau pour préparations injectables	BP	q.s.	q.s.	q.s.	Véhicule
*Quantité calculée sur la base de 100 % de dosage et de 0 % de LOD. Excédents : Néant. Abréviations : BP : British Pharmacopeia						

3. FORMULAIRE PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide incolore à légèrement jaunâtre conditionnée dans un récipient en polyéthylène de

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le paracétamol solution pour perfusion est indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs modérées, notamment chirurgicales et dans le traitement de courte durée de la fièvre, lorsque l'administration par voie intraveineuse est justifiée cliniquement par un besoin urgent de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant pesant plus de 33 kg.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utilisation intraveineuse

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

Posologie

Posologie en fonction du poids du patient (veuillez consulter le tableau posologique ci-dessous):

Poids du patient	Dose par administration	Volume par administration	Volume maximal de Perfusion de paracétamol (10 mg/ml) par administration sur la base des limites de poids supérieures du groupe (ml) **	Dose quotidienne maximale *
> 33 kg à ≤50kg	15 mg/ kg	1,5 ml/ kg	75 ml	60 mg/ kg ne dépassant pas 3 g
> 50 kg avec des facteurs de risque supplémentaires d' hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	3 grammes
> 50 kg et aucun facteur de risque supplémentaire d' hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	4 grammes

***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 patients présentant une insuffisance rénale sévère doit être d'au moins 6 heures.

ASMETAMOL (PARACETAMOL INFUSION 1% W/V)

Insuffisance rénale:

Chez les patients insuffisants rénaux, l'intervalle minimum entre chaque administration doit être modifié selon le schéma suivant:

Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage
50 ml/min	4 heures
10-50 ml/min	6 heures
<10 ml/min	8 heures

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique active chronique ou compensée, d'insuffisance hépatocellulaire, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique), de déshydratation, de syndrome de Gilbert, pesant moins de 50 kg: La dose journalière maximale ne doit pas dépasser 3 g.

Patients âgés:

Aucun ajustement posologique n'est habituellement nécessaire chez les patients gériatriques.

Mode d'administration :

Faites attention lors de la prescription et de l'administration de paracétamol, solution pour perfusion, à éviter les erreurs de dosage dues à une confusion entre milligramme (mg) et millilitre (ml), qui pourraient entraîner un surdosage accidentel et la mort. Veillez à ce que la dose appropriée soit communiquée et distribuée. Lors de la rédaction des ordonnances, incluez 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

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol).
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

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

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

Afin d'éviter le 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 d'atteinte hépatique (y compris hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) sont généralement observés

ASMETAMOL (PARACETAMOL INFUSION 1% W/V)

pour la première fois après deux jours d'administration du médicament avec un pic observé généralement après 4 à 6 jours. Le traitement par antidote doit être administré dès que possible.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par poche, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves. Les patients doivent être informés des signes de réactions cutanées graves et l'utilisation du médicament doit être interrompue dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Précautions d'emploi

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence en cas de :

- insuffisance hépatocellulaire, syndrome de Gilbert,
- insuffisance rénale sévère,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique),
- déshydratation.
- Chez les patients souffrant d'un déficit génétique en G-6-PD (favisme), la survenue d'une anémie hémolytique est possible en raison de l'allocation réduite de glutathion suite à l'administration de paracétamol.

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

- Le probénécide provoque une réduction de presque 2 fois de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec le probénécide.
- Le salicylamide peut prolonger la $t_{1/2}$ d'élimination du paracétamol.
- Des précautions doivent être prises lors de 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 réalisée 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.

Aucune étude de reproduction avec la forme intraveineuse de paracétamol n'a été réalisée chez l'animal.

Cependant, une grande quantité de données pour une utilisation orale chez les femmes enceintes n'indiquent ni malformative, ni toxicité fœto/néonatale. Les études épidémiologiques sur le neurodéveloppement chez les enfants exposés au paracétamol in utero montrent des résultats peu concluants. Si cela est cliniquement nécessaire, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse,

ASMETAMOL (PARACETAMOL INFUSION 1% W/V)

mais il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus faible possible.

Allaitement maternel

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

Par conséquent, Paracétamol 10 mg/ml, solution pour perfusion peut être utilisé chez la femme qui allaite.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et l'utilisation de machines

N'est pas applicable.

4.8 Effets indésirables

Comme tous les produits à base de paracétamol, les effets indésirables médicamenteux 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
Général	Malaise	Réaction d'hypersensibilité
Cardiovasculaire	Hypotension	
Le foie	Augmentation des niveaux 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 de l'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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté via le système de carte jaune du Royaume-Uni/Irlande du Nord.

4.9 Surdosage

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

ASMETAMOL (PARACETAMOL INFUSION 1% W/V)

Les symptômes apparaissent généralement dans les 24 premières heures et comprennent : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleurs abdominales.

Un surdosage, 7,5 g ou plus de paracétamol en une seule prise chez l'adulte ou 140 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'induire une nécrose complète et irréversible, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie qui peut conduire au coma et à la mort. Simultanément, des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine sont observés ainsi qu'une diminution des taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration.

Les symptômes cliniques des lésions hépatiques sont généralement évidents au début après deux jours et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Mesures d'urgence

Hospitalisation immédiate

Avant de débiter le traitement, effectuer un prélèvement sanguin pour le dosage du paracétamol plasmatique, dès que possible après le surdosage.

Le traitement comprend l'administration de l'antidote, la N-acétylcystéine (NAC) par voie i.v. ou par voie orale, si possible avant la 10^{ème} heure. La NAC peut cependant conférer un certain degré de 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 un retour complet de la fonction hépatique normale. Dans les cas très graves, cependant, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

5.0 Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Other analgesics and antipyretics.

Code ATC: N02BE01.

Mécanisme d'action

Le mécanisme précis des propriétés analgésiques et antipyrétiques du paracétamol n'a pas encore été établi ; il peut impliquer des actions centrales et périphériques.

Effets pharmacodynamiques

Le paracétamol 10 mg/ml solution pour perfusion procure un soulagement de la douleur dans les 5 à 10 minutes suivant 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 10 mg/ml solution pour perfusion 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 une perfusion de 500 mg et 1 g de Paracétamol 10 mg/ml solution pour perfusion est similaire à celle observée après une perfusion de 1 g et 2 g de propacétamol (contenant respectivement 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 10 mg/ml solution pour perfusion 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 la perfusion de 1 g de paracétamol, des concentrations significatives de paracétamol (environ 1,5 µg/mL) ont été observées dans le liquide céphalo-rachidien à la 20^e minute et après la perfusion.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé principalement dans le foie suivant deux voies hépatiques majeures : la conjugaison à l'acide glucuronique et la conjugaison à l'acide sulfurique. Cette dernière voie est rapidement saturable à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Une petite fraction (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450 en un intermédiaire réactif (N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans des 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 dans les 24 heures, principalement sous forme de conjugués glucuronide (60 à 80 %) et sulfate (20 à 30 %). Moins de 5% est éliminé inchangé. 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 de la demi-vie plasmatique qui est 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 - Valeurs pharmacocinétiques liées à l'âge (clairance standardisée, *CL_{std}/F_{oral} (L.h⁻¹70kg⁻¹)).

Âge	poids (kg)	CL _{std} /F _{oral} (L.h ⁻¹ 70kg ⁻¹)
APC 40 semaines	3.3	5.9
3 mois PNA	6	8.8

ASMETAMOL (PARACETAMOL INFUSION 1% W/V)

ANP 6 mois	7.5	11.1
1 an ANP	dix	13,6
2 ans PNA	12	15,6
5 ans PNA	20	16.3
8 ans PNA	25	16.3

*CL_{std} est l'estimation de la population pour CL

Populations particulières

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 les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère que chez les sujets sains. Par conséquent, lors de l'administration de paracétamol à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min), l'intervalle minimum entre chaque administration doit être porté à 6 heures. Posologie et mode d'administration).

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 danger particulier pour l'homme au-delà des informations incluses dans d'autres rubriques du RCP.

Des études sur la tolérance locale de Paracétamol 10 mg/ml solution pour perfusion chez le rat et le lapin ont montré une bonne tolérance. L'absence d'hypersensibilité de contact retardée a été testée chez le cobaye.

Les études conventionnelles utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement ne sont pas disponibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients:

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (Agent tampon), Mannitol (Agent de tonicité), Acide chlorhydrique dilué (Ajustement du pH), hydroxyde de sodium (Ajustement du pH) et eau pour préparations injectables (Véhicule).

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de vie

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière. Ne pas mettre au réfrigérateur ni au congélateur.

Gardez le médicament hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du contenant

Récipient en polyéthylène de 100 ml emballé dans un carton unitaire imprimé avec notice d'emballage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

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

Aucune précaution particulière pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Bureau d'inscription:

A-19, 1st floor, Gazipur village

Delhi- 110096, INDIA

Ph.:- +91-120-4516710

E-mail: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

8. SITE DE MANUFACTURE:-

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Plot No. 115 & 116,

Khasra No. 270 & 271,

Village - Lakeshwari,

Bhagwanpur, Tehsil – Roorkee,

Distt. - Haridwar - 247667,

Uttarakhand (India).

9. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

-----NA-----

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

-----NA-----

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

02/2023

ASMETAMOL
(PARACETAMOL INFUSION 1% W/V)

12. DOSIMETRIE: N'est pas applicable.

13. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE LIVRAISON: LISTE I