

Résumé des caractéristiques du produit

1. NOM DU MÉDICAMENT

Paracétamol 1000 mg/100ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 100 ml contient

Paracétamol BP.....1000mg

B.P. Specs.

Excipients à effets notoires : Mannitol - Hydroxyde de sodium

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est claire et incolore ou légèrement brunâtre.

4. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le paracétamol est indiqué pour le traitement à court terme des douleurs modérées, en particulier après une intervention chirurgicale, et pour le traitement à court terme 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 d'administration ne sont pas possibles. Réservé aux adultes, aux adolescents et aux enfants pesant plus de 33 kg.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Dosage en fonction du poids du patient (voir le tableau de dosage ci-dessous)

Poids du patient	Dose par administration	Volume par administration	Volume maximal	Maximum
			volume de paracétamol (10	Dose journalière*
			mg/mL par	
			administration	
			sur la base des limites	

			de poids du groupe	
			(ml)***	
> 33 kg et ≤ 50 kg	15 mg/kg	1.5 mL/kg	75 mL	60 mg/kg n'excédant pas 3 g
50 kg avec des facteurs de risque supplémentai res d'hépatotoxic ité	1 g	100 mL	100 mL	3 g
>50 kg et aucun autre facteur de risque d'hépatotoxic ité	1 g	100 mL	100 mL	4 g

****Dose journalière maximale :** La dose journalière maximale 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 lourd auront besoin de volumes plus faibles.**

L'intervalle minimum entre chaque administration doit être d'au moins 4 heures.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'intervalle minimal entre chaque administration doit être d'au moins 6 heures.

Il ne faut pas administrer plus de 4 doses en 24 heures.

-Adolescents et adultes pesant plus de 50 kg :

Paracétamol 1000 mg par administration, soit une poche de 100 ml, jusqu'à 4 fois par jour. L'intervalle minimum entre chaque administration doit être de 4 heures.

La dose maximale journalière ne doit pas dépasser 4000 mg.

La prise de paracétamol en poche de 100 ml est réservée aux patients pesant plus de 33 kg.

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), de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre chaque administration à 6 heures (voir rubrique 5.2).

Chez les adultes présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (faibles réserves en glutathion hépatique), une déshydratation :
La dose journalière maximale ne doit pas dépasser 3000 mg (voir section 4.4).

-Enfants de plus de 33 kg (environ 11 ans), adolescents et adultes de moins de 50 kg :

Paracétamol 15 mg/kg par administration, soit 1,5 ml de solution par kg jusqu'à quatre fois par jour.

L'intervalle minimum entre chaque administration doit être de 4 heures.

La dose journalière maximale ne doit pas dépasser 60 mg/kg (sans dépasser 3000 mg).

Mode d'administration :

Lors de la prescription et de l'administration de Paracétamol 10 mg/ml solution pour perfusion, veillez à éviter les erreurs de dosage dues à la confusion entre milligramme (mg) et millilitre (ml), qui pourraient entraîner un surdosage accidentel et la mort. Veillez à ce que la dose correcte soit communiquée et délivrée. Lors de la rédaction des ordonnances, indiquez à la fois la dose totale en mg et la dose totale en volume. Veillez à ce que la dose soit mesurée et administrée avec précision.

Pour usage intraveineux.

Usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au paracétamol, au chlorhydrate de propacétamol (promédicament du paracétamol) ou à l'un des excipients. En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Veiller à éviter les erreurs de dosage dues à la confusion entre milligramme (mg) et millilitre (ml), qui pourraient entraîner un surdosage accidentel et la mort (voir rubrique 4.2).

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

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

Des doses supérieures à celles recommandées entraînent un risque d'atteinte hépatique très grave. Les symptômes cliniques et les signes d'atteinte hépatique (y compris l'hépatite fulminante, l'insuffisance hépatique, l'hépatite cholestatique, l'hépatite cytolytique) sont généralement observés pour la première fois après deux jours d'administration du médicament, avec un pic observé généralement après 4 à 6 jours. Un traitement par antidote doit être administré dès que possible (voir section 4.9).

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence en cas de :

- insuffisance hépatocellulaire,
- d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (faibles réserves en glutathion hépatique),
- déshydratation.

Ce médicament contient 3,56 mmol (ou 82 mg) de sodium pour 100 ml. A prendre en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Ce médicament contient du métabisulfite de sodium (E223). Peut rarement provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

-Le probénécide entraîne une réduction de près de 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 de traitement concomitant avec le probénécide,

-Le salicylamide peut prolonger le t_{1/2} d'élimination du paracétamol.

Il faut faire attention à la prise concomitante de substances inductrices d'enzymes (voir section 4.9).

-L'utilisation concomitante de paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) et d'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 une semaine après l'arrêt du traitement par le paracétamol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

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

Des données prospectives sur des grossesses exposées à des surdosages n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformation.

Aucune étude de reproduction avec la forme intraveineuse du paracétamol n'a été réalisée chez l'animal. En revanche, les études sur la voie orale n'ont pas montré d'effets malformatifs ou 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.

Allaitement :

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

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

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

Le paracétamol n'a pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Comme pour tous les produits à base de paracétamol, les effets indésirables sont rares (\square 1/10.000 à $<1/1.000$) ou très rares ($<1/10.000$). Ils sont décrits ci-dessous :

Système organique	Rare \square 1/10,000 à $<1/1,000$	Très rare $<1/10,000$
-------------------	---	--------------------------

Blood and lymphatic system disorders		Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie
Troubles du système sanguin et lymphatique	Hypotension	
Troubles hépatobiliaires	Augmentation des taux de transaminases hépatiques	
Troubles généraux et conditions du site de l'administration	Malaise	Réaction d'hypersensibilité

Des réactions indésirables fréquentes au point d'injection ont été rapportées au cours des essais cliniques (douleur et sensation de brûlure).

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité allant d'une simple éruption cutanée ou d'une urticaire à un 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.

De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés (syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (TEN) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP)).

4.9 Surdosage

Il existe un risque de lésions hépatiques (y compris hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique), en particulier chez les personnes âgées, les jeunes enfants, les patients souffrant de maladies hépatiques, les alcooliques chroniques, les patients souffrant de malnutrition chronique et les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, le surdosage peut être fatal.

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

Un surdosage, 7,5 g ou plus de paracétamol en une seule administration chez l'adulte et 140 mg/kg de poids corporel en une seule administration 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 pouvant conduire au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des taux de transaminases hépatiques (AST,

Organ system	Rare	Very rare
--------------	------	-----------

ALT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine, ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine qui peut apparaître 12 à 48 heures après l'administration.

Les symptômes cliniques des lésions hépatiques se manifestent généralement après deux jours et atteignent leur maximum après 4 à 6 jours.

Mesures d'urgence

- Hospitalisation immédiate.
- Avant de commencer le traitement, prélever un tube de sang pour le 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 i.v. ou orale, si possible avant la 10^e heure. La NAC peut toutefois offrir un certain degré de protection même après 10 heures, mais dans ce cas, un traitement prolongé est administré.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du 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 restitution complète de la fonction hépatique. Toutefois, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut s'avérer nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Analgésiques ; AUTRES ANALGÉSQUES ET ANTIPYRÉTIQUES ; Anilides ; Code ATC : N02BE01

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

Le paracétamol soulage la douleur dans les 5 à 10 minutes suivant le début de l'administration. L'effet analgésique maximal 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 et la durée de l'effet antipyrétique est d'au moins 6 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes

Absorption :

La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g après une administration unique et après des administrations répétées 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 à la fin d'une perfusion intraveineuse de 15 minutes de 500 mg et de 1 g de paracétamol est d'environ 15 µg/ml et 30 µg/ml respectivement.

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 à partir de la 20^e minute suivant la perfusion.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé principalement dans le foie selon deux voies hépatiques majeures : la conjugaison par l'acide glucuronique et la conjugaison par 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 l'acide mercapturique. Cependant, lors d'un surdosage massif, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

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

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. Il est donc recommandé, lors de

l'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), d'augmenter l'intervalle minimum entre chaque administration à 6 heures (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme au-delà des informations incluses dans d'autres sections du SmPC.

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. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Mannitol
- Disodium Phosphate d'hydrogène anhydre
- Sodium Métabisulfite
- Sodium Hydroxyde
- Water pour injection

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture exclut le risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de stockage

Ne pas stocker à plus de 30°C. Ne pas réfrigérer ou congeler.

6.5 Nature et contenu du récipient

Le flacon en verre USP Type-II de 100 ml est utilisé comme matériau d'emballage primaire pour la perfusion Paraperf.

Les conditionnements sont de 5, 10, 20 ou 30.

Toutes les tailles d'emballage peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Avant l'administration, le produit doit être inspecté visuellement pour vérifier qu'il ne contient pas de particules et qu'il n'est pas décoloré. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Il y a une présence potentielle d'humidité entre la poche et l'emballage extérieur suite au processus de stérilisation. Elle n'a pas d'incidence sur la qualité de la solution.

Elle n'a pas d'incidence sur la qualité de la solution.

6.6 : Présentation : Solution pour perfusion.

La solution est claire et incolore ou légèrement brunâtre. Le flacon est en verre transparent.

6.7 : Conditions de délivrance : Liste 1

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE COMMERCIALISATION

PAMPHARMA

Silicone Oasis, DDP, Building A1,

Dubai - Emirats Arabes Unis

8. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT :

Surge Laboratories Pvt. Ltd.

10th Km Faisalabad Road,

Bikhi, District Sheikhpura,

Near Lahore - Pakistan

9. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet

10. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION