RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOLIMEX PERF 10 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol.....10,00 mg

Pour 1 ml de solution pour perfusion.

Une poche de 100 ml contient 1 000 mg de paracétamol.
Une poche de 50 ml contient 500 mg de paracétamol.

Excipient à effet notoire : sodium 2,52 mg/ml.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.
Solution claire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DOLIMEX PERF est indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en période post-opératoire et dans le traitement de courte durée de la fièvre, lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse.
Poche de 100 ml : réservée à l'adulte, à l'adolescent et à l'enfant de plus de 33 kg.
Poche de 50 ml : réservée aux nouveau-nés, aux nourrissons et à l'enfant de moins de 33 kg.

Posologie :

La posologie est calculée en fonction du poids du patient (voir le tableau ci-dessous).

Poids du patient	**Dose par prise**	**Volume par prise**	**Volume maximal de DOLIMEX PERF (10 mg/ml) par prise, basé sur les limites du poids supérieur du groupe (ml)*** **	**Dose journalière maximale****
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg à ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg Sans dépasser 2 g
> 33 kg à ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg Sans dépasser 3 g
> 50 kg Avec facteurs de risque additionnels d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg Sans facteurs de risque additionnels d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*** Nouveau-nés prématurés :** il n'y a pas de données d'efficacité et de tolérance disponibles chez les nouveau-nés prématurés (voir rubrique 5.2).
**** Dose journalière maximale :** la dose journalière maximale présentée dans le tableau ci-dessus s'entend pour des patients ne recevant pas d'autres produits contenant du paracétamol et doit être ajustée en conséquence en tenant compte de ces produits.
***** Des patients de plus petit poids doivent recevoir de plus petits volumes.**

L'intervalle minimal entre deux prises doit être au moins de 4 heures.
L'intervalle minimal entre deux prises chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) doit être au moins de 6 heures.

Ne pas administrer plus de 4 doses par 24 heures.
Chez le patient adulte, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) ou de déshydratation, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 3 g (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Faites attention quand vous prescrivez et administrez DOLIMEX PERF 10 mg/ml, solution pour perfusion, pour éviter les erreurs de dose dues à une confusion entre milligramme (mg) et millilitre (ml), qui pourraient entrainer un surdosage accidentel pouvant être fatal.

Assurez-vous que la bonne dose est communiquée et administrée. Lors de la prescription, il est recommandé d'indiquer la dose en mg et le volume correspondant.

Assurez-vous que la dose soit précisément mesurée et administrée.

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

La solution de paracétamol peut éventuellement être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou une solution de glucose à 5% jusqu'à un facteur 10. Dans ce cas, la solution diluée doit être utilisée dans les 2 heures qui suivent sa préparation (incluant le temps de perfusion). Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Avant toute administration, le produit doit être visuellement contrôlé. Ne pas utiliser DOLIMEX PERF si vous constatez des particules ou un jaunissement.

Patients ≤ 10kg :
- La poche de DOLIMEX PERF 10 mg/ml, solution pour perfusion ne doit pas être suspendue comme une perfusion étant donné le petit volume de médicament à administrer dans cette population.
- Le volume à administrer doit être prélevé de la poche et peut être administré en l'état, ou dilué (dans un volume de 1 à 9) dans une solution de chlorure de sodium 0,9% ou une solution de glucose à 5%, et doit être administré en plus de 15 minutes.
- Une seringue de 5 ou 10 ml doit être utilisée pour mesurer la dose appropriée au poids de l'enfant et le volume souhaité. Cependant, ce dernier ne doit jamais dépasser 7,5 ml par dose.
- L'utilisateur doit se référer aux recommandations posologiques du résumé des caractéristiques du produit.

4.3. Contre-indications

DOLIMEX PERF est contre-indiqué :
- en cas d'hypersensibilité au paracétamol ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol) ou à l'un des excipients,
- en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

RISQUE D'ERREURS MEDICAMENTEUSES

Faites attention pour éviter les erreurs de dose dues à une confusion entre **milligramme (mg) et millilitre (ml),** qui pourraient conduire à un surdosage accidentel pouvant être fatal (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé d'avoir recours à un traitement antalgique adapté *per os* dès que cette voie d'administration est possible.

Pour éviter tout risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol ou de propacétamol dans la composition des traitements concomitants.

Des doses supérieures à celles recommandées entraînent un risque d'atteinte hépatique très sévère. Les symptômes et les signes cliniques de l'atteinte hépatique (incluant hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) sont généralement observés après 2 jours et atteignent habituellement un maximum après 4 à 6 jours. Un traitement par antidote doit être administré dès que possible (voir rubrique 4.9).
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 5.5 mmol (ou 126 mg) de sodium par 50 ml ou 11 mmol (ou 252 mg) de sodium par 100 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Précautions d'emploi
Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
- d'insuffisance hépato-cellulaire,
- d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2),
- d'alcoolisme chronique,

- de malnutrition chronique (réserves basses en gluthation hépatique),
- de déshydratation.
- de patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 4.2)

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

Le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose de paracétamol est à envisager en cas d'association au probénécide.
Le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
Une attention particulière doit être exercée en cas de prise concomitante d'inducteurs enzymatiques (voir rubrique 4.9).
L'utilisation concomitante de paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) et d'anticoagulants oraux peut conduire à de légères variations de l'INR. Dans ce cas, une surveillance accrue de l'INR est nécessaire pendant la période d'utilisation concomitante et 1 semaine après l'arrêt du paracétamol.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'expérience clinique de l'administration intraveineuse de paracétamol est limitée. Cependant, les données épidémiologiques sur l'utilisation de doses thérapeutiques orales de paracétamol ne montrent aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du foetus ou du nouveau-né.
Des données prospectives dans des situations de grossesses exposées à des surdosages n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformation.
Chez l'animal, les études sur la reproduction n'ont pas été effectuées avec la forme intraveineuse. Cependant, les études effectuées avec la voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique.
Néanmoins, DOLIMEX PERF ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. Dans ce cas, la posologie et la durée de traitement recommandées doivent être strictement respectées.

Allaitement
Après administration orale, le paracétamol passe en faible quantité dans le lait maternel. Aucun effet indésirable sur le nourrisson n'a été rapporté. En conséquence, DOLIMEX PERF peut être utilisé pendant l'allaitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Comme avec tous les médicaments contenant du paracétamol, les réactions secondaires sont rares (> 1/10 000, < 1/1000) ou très rares (< 1/10 000), elles sont décrites ci-dessous :

Système	**Rare** **> 1/10 000, < 1/1000**	**Très rare** **< 1/10 000**
Général	Malaise	Réaction d'hypersensibilité
Cardiovasculaire	Hypotension	
Hépatique	Elévation des transaminases hépatiques	
Plaquettes/sang		Thrombocytopénie Leucopénie Neutropénie

De très rares cas de douleur et sensation de brûlure au site d'injection voire diffuse ont été rapportés.
De très rares cas de réaction 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, bouffées vasomotrices, prurit et tachycardie ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

4.9. Surdosage

Le risque d'atteinte hépatique (incluant hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) est particulièrement à craindre chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique, et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.
Les symptômes apparaissent généralement dans les 24 premières heures et comprennent : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleurs abdominales.
Un surdosage, à partir de 7,5 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 140 mg/kg de poids corporel en 1 seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépato-cellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine, ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après administration.
Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Conduite d'urgence

- Hospitalisation immédiate.
- Avant de commencer le traitement, prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique du paracétamol, dès que possible après le surdosage.
- Le traitement du surdosage comprend l'administration de l'antidote N-acétylcystéine (NAC) par voie intraveineuse ou voie orale, si possible avant la dixième heure. La NAC peut cependant apporter une certaine protection même après 10 heures, mais dans ce cas un traitement prolongé est donné.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début et répétés toutes les 24 heures.
- Habituellement les transaminases hépatiques se normalisent après une ou deux semaines avec récupération complète de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très sévères, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, Code ATC : N02BE01
Le mécanisme précis des propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol reste à établir pouvant impliquer des actions centrales et périphériques.
DOLIMEX PERF permet un début de soulagement de la douleur dans les 5 à 10 minutes suivant le début de l'administration. Le pic de l'effet antalgique est obtenu en 1 heure et la durée de cet effet est habituellement de 4 à 6 heures.
DOLIMEX PERF réduit la fièvre dans les 30 minutes suivant le début de l'administration et la durée d'effet antipyrétique est d'au moins 6 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ADULTES

Absorption
La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g en dose unique et après administration répétée sur 24 h.

La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 500 mg et 1 g de DOLIMEX PERF est similaire à celle observée après perfusion de 1 g et 2 g de propacétamol (contenant 500 mg et 1 g de paracétamol respectivement).
La concentration plasmatique maximale (Cmax) de paracétamol observée à la fin des 15 minutes de perfusion intraveineuse de 500 mg et 1 g de DOLIMEX PERF est de l'ordre de 15 µg/ml et 30 µg/ml respectivement.

Distribution
- Le volume de distribution du paracétamol est approximativement de 1 l/kg.
- La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Après perfusion de 1g de paracétamol, des concentrations significatives de paracétamol (de l'ordre de 1,5 µg/ml) ont été retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien dès la 20ème minute après la perfusion.

Métabolisme
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures : la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le cytochrome P 450 en un intermédiaire réactif (le 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 à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Elimination
L'élimination des métabolites du paracétamol est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est excrétée dans les urines en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie plasmatique est de 2,7 heures et la clairance corporelle totale est d'environ 18 l/h.

NOUVEAUX-NES A TERME, NOURRISSONS ET ENFANTS

Les paramètres pharmacocinétiques du paracétamol observés chez le nourrisson et l'enfant sont similaires à ceux obtenus chez l'adulte, à l'exception de la demi-vie plasmatique qui est légèrement plus courte (1,5 à 2 heures). Chez le nouveau-né, la demi-vie plasmatique est plus longue que chez le nourrisson, à savoir environ 3,5 heures. Le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 10 ans éliminent significativement moins de dérivés glycuroconjugués et plus de dérivés sulfoconjugués que l'adulte.

Tableau. Les valeurs pharmacocinétiques en fonction de l'âge (clairance standardisée*CL_{std}/F_{orale} ($l.h^{-1}$ 70 kg^{-1}) sont présentées ci-dessous.

Age	Poids (kg)	CL_{std}/F_{orale} ($l.h^{-1}$ 70 kg^{-1})
40 semaines d'aménorrhée	3.3	5.9
3 mois	6	8.8
6 mois	7.5	11.1
1 an	10	13.6
2 ans	12	15.6
5 ans	20	16.3
8 ans	25	16.3

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

Précautions particulières

Insuffisant rénal
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 h. La vitesse d'élimination des dérivés glycuro et sulfoconjugués est 3 fois plus lente chez l'insuffisant rénal sévère que chez le sujet sain.

En conséquence, il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre deux administrations chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) (voir rubrique 4.2).

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'indiquent aucun autre risque particulier en dehors de l'information déjà incluse dans les autres rubriques du RCP.
Des études de tolérance locale effectuées chez le rat et le lapin ont montré une bonne tolérance de DOLIMEX PERF 10 mg/ml, solution pour perfusion.
L'absence d'hypersensibilité retardée de contact a été testée chez le cobaye.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial et hydroxyde de sodium 1N (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

DOLIMEX PERF ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation : **2 ans**

Après dilution : la stabilité physico-chimique de la solution diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose à 5 % a été démontrée pendant 2 heures (incluant le temps de perfusion).
Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Avant toute administration, le produit doit être visuellement contrôlé. Ne pas utiliser DOLIMEX PERF si vous constatez des particules ou un jaunissement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au dessus de 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Après ouverture du suremballage : une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité du produit en dehors du suremballage a été démontrée pendant 24 heures.
Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poches de 50 et 100 ml en polyoléfine suremballées, munies d'un site de perfusion.

Poches de 50 et 100 ml en polyoléfine suremballées, munies d'un site de prélèvement et d'un site de perfusion.

Poches de 50 ml : boîtes de 1, 5, 10, 40, 45, 50 ou 60 poches.

Poches de 100 ml : boîtes de 1, 5, 10, 40, 45, 50 ou 55 poches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions de manipulation chez les patients ≤ 10 kg ; voir section 4.2.

Retirer la poche du suremballage après avoir vérifié son intégrité. Utiliser immédiatement après ouverture. Avant toute administration, le produit doit être visuellement contrôlé pour détecter toute particule et jaunissement. A usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

La solution diluée, dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose à 5 %, doit être contrôlée visuellement et ne doit pas être utilisée en présence d'opalescence, de particules visibles ou de précipité.

Vérifier la date de péremption. Vérifier que la poche ne présente pas de fuite, éliminer toute poche endommagée, partiellement utilisée ou dont l'anneau de suspension ne serait pas ouvert.

Ne pas utiliser de prise d'air, ne pas connecter en série. Enlever le protecteur du site de perfusion. Connecter le perfuseur à la poche.

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

IMEX PHARMA
Rose Belle Building, Unit 3
Rose Belle Business Park
Mauritius

8. Date de mise à jour du texte:

21/04/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I