

INFORMATION DE L'UTILISATEUR

B. Braun Melsungen AG · 34209 Melsungen, Allemagne

Paracetamol B. Braun 10 mg/ml solution pour perfusion

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paracetamol B. Braun 10 mg/ml solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution pour perfusion contient 10 mg de paracétamol.

Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de paracétamol.

Chaque flacon de 100 ml contient 1000 mg de paracétamol.

Excipient(s) à effet notoire : Sodium 1,22 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est limpide et incolore ou jaune pâle.

Osmolarité théorique : 305 mOsm/l

pH : 4,5 – 5,5

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paracetamol B. Braun est indiqué :

- pour le traitement à court terme de douleurs modérées, particulièrement après une chirurgie,
- 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 les autres voies d'administration ne sont pas possibles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le flacon de 100 ml est réservé aux adultes, aux adolescents et aux enfants d'un poids supérieur à 33 kg.

Le flacon de 50 ml est réservé aux bébés nés à terme, aux nourrissons, aux enfants en bas âge et aux enfants d'un poids inférieur à 33 kg.

Posologie :

La dose à administrer et la taille du flacon à utiliser dépendent exclusivement du poids du patient. Le volume à administrer ne doit pas dépasser la dose prescrite. Le cas échéant, le volume désiré doit être dilué dans une solution pour perfusion appropriée avant l'administration (voir la rubrique 6.6); sinon, un pousse-seringue doit être utilisé.

Posologie en fonction du poids du patient (voir tableau posologique ci-dessous)

Flacon de 50 ml				
Poids du patient	Dose par administration	Volume par administration	Volume maximal de Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) par administration en fonction de la limite supérieure du poids 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

Flacon de 100 ml				
Poids du patient	Dose par administration	Volume par administration	Volume maximal de Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) par administration en fonction de la limite supérieure du poids du groupe (ml)***	Dose journalière maximale**
> 33 kg à ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg sans dépasser 3 g
> 50 kg avec des facteurs de risque supplémentaires d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	3 g

Flacon de 100 ml				
Poids du patient	Dose par administration	Volume par administration	Volume maximal de Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) par administration en fonction de la limite supérieure du poids du groupe (ml)***	Dose journalière maximale**
> 50 kg et sans facteurs de risque supplémentaires d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*Nouveau-nés prématurés:

Aucune donnée d'innocuité ou d'efficacité n'est disponible pour les nouveau-nés prématurés (voir aussi la rubrique 5.2).

**Dose journalière maximale:

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

***Les patients dont le poids est moindre nécessiteront de plus petits volumes.

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

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

Ne pas dépasser 4 doses par 24 heures.

Insuffisance rénale sévère :

Lorsque les patients sont atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min.), il est recommandé de réduire la dose de paracétamol et d'augmenter l'intervalle minimum entre chaque administration à 6 heures (voir la rubrique 5.2).

Les adultes souffrant d'insuffisance hépatocellulaire, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique), de déshydratation :

La dose journalière maximale ne doit pas dépasser 3 g (voir la rubrique 4.4).

Mode d'administration

Lors de l'administration de Paracetamol B. Braun, il convient de prendre garde d'éviter les erreurs de posologie dues à une confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (ml), ce qui pourrait entraîner un surdosage accidentel, voire la mort. Veuillez vous assurer que la bonne dose est communiquée et délivrée. Lors de la rédaction de l'ordonnance, veuillez inclure la dose totale en milligrammes (mg) ainsi que la dose totale en termes de volume. Veuillez vous assurer que la dose est mesurée et administrée avec exactitude.

Utilisation intraveineuse.

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

Patients pesant ≤ 10 kg :

- Le flacon de Paracetamol B. Braun ne doit pas être suspendu pour perfusion en raison du faible volume de médicament à administrer à cette population.
- Le volume à administrer doit être aspiré hors du flacon puis dilué au dixième dans une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50 mg/ml (5 %) (un volume de Paracetamol B. Braun dans neuf volumes de diluant) et administré pendant 15 minutes. Voir également la rubrique 6.6.
- Une seringue de 5 ou 10 ml doit être utilisée pour mesurer la dose appropriée en fonction du poids de l'enfant et du volume désiré. Cependant, celui-ci ne doit jamais dépasser 7,5 ml par dose.
- L'utilisateur doit se référer à la notice d'information du produit concernant la posologie.

Paracetamol B. Braun peut être dilué au dixième dans une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose 50 mg/ml (5 %) (soit un volume de Paracetamol B. Braun pour neuf volumes de diluant). Dans ce cas, la solution diluée doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation (temps de perfusion compris).

Pour consulter les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

A usage unique. Toute solution inutilisée doit être éliminée.

Avant administration, le produit doit être inspecté visuellement pour détecter toute présence de matière particulière ou de décoloration. La solution ne peut être utilisée que si elle est limpide et incolore ou jaune pâle et si le récipient et le système de fermeture ne sont pas endommagés.

Comme pour toutes les solutions pour perfusion présentées dans des contenants avec une poche d'air à l'intérieur, il convient de ne pas oublier de surveiller attentivement la perfusion, notamment à la fin, quelque soit la voie d'administration. Cette surveillance en fin de perfusion s'applique particulièrement aux perfusions par voie centrale afin d'éviter toute embolie gazeuse.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au paracétamol, au chlorhydrate de propacétamol (promédicament du paracétamol) ou à l'un ou l'autre des excipients énumérés dans la rubrique 6.1.
- Cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Veuillez prendre garde d'éviter les erreurs de posologie dues à une confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (ml), ce qui pourrait entraîner un surdosage accidentel, voire la mort (voir la rubrique 4.2).

L'utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Il est recommandé d'utiliser un antalgique approprié par voie orale dès que cette voie d'administration devient possible.

Afin d'éviter tout risque de surdosage, veuillez vérifier que les autres médicaments administrés ne contiennent pas de paracétamol ou de propacétamol. La dose peut nécessiter un ajustement (voir la rubrique 4.2).

Les doses supérieures aux recommandations impliquent un risque de lésions hépatiques sévères. Les signes et les symptômes cliniques de lésions hépatiques (notamment hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestastique, hépatite cytolytique) sont habituellement observés au bout de deux jours d'administration du médicament, avec un pic apparaissant généralement au bout de 4-6 jours. Un traitement par antidote doit être administré dès que possible (voir la rubrique 4.9).

Le paracétamol doit être utilisé avec précaution dans les cas suivants :

- insuffisance hépatocellulaire
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) (voir les rubriques 4.2 et 5.2)

• alcoolisme chronique

• malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique)

• déshydratation

• patients atteints de déficit en G6PD d'origine génétique (favisme) ; la survenue d'une anémie hémolytique est possible en raison de l'alloca-

tion réduite de glutathion après administration de paracétamol.

Comme habituellement pratiqué dans les traitements par perfusion, il est conseillé d'observer le patient afin de détecter toute manifestation de réactions allergiques à la substance active ou aux excipients (par ex. hydroxyéthylamidon) (voir aussi la rubrique 4.8).

Ce médicament contient 61 mg (2,7 mmol) de sodium par 50 ml et 122 mg (5,3 mmol) de sodium par 100 ml. Ceci doit être pris en compte chez les patients sous régime contrôlé en sodium.

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

- **Probénécide** : provoque une réduction de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée s'il doit être administré de manière concomitante avec du probénécide.

• **Salicylamide** : peut prolonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

• Des précautions doivent être prises en cas de prise concomitante de substances inductrices d'enzymes (voir la rubrique 4.9).

• L'utilisation concomitante de paracétamol (4000 mg par jour pendant au moins 4 jours) avec des anticoagulants administrés par voie orale peut entraîner de petites variations des valeurs du rapport INR. Dans ce cas, il convient de surveiller plus attentivement les valeurs de l'INR durant la période d'utilisation concomitante et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement par paracétamol.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse :

L'expérience clinique de l'administration intraveineuse du paracétamol est limitée. Cependant, les données épidémiologiques basées sur l'administration orale de doses thérapeutiques de paracétamol n'indiquent pas d'effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né.

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

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

Néanmoins, Paracetamol B. Braun ne doit être utilisé chez les femmes enceinte qu'après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice/risque. Dans ce cas, la posologie recommandée et la durée du traitement doivent être strictement respectées.

Allaitement :

Après administration par voie orale, le paracétamol est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez les nouveau-nés nourris au sein. Par conséquent, Paracetamol B. Braun 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 avec tous les produits à base de paracétamol, les effets indésirables du médicament sont rares ($\geq 1/10\,000$ à $<1/1\,000$) ou très rares ($<1/10\,000$). Ceux-ci sont décrits ci-dessous :

Classe de systèmes d'organes	Rare ($\geq 1/10\,000$ à $<1/1\,000$)	Très rare ($<1/10\,000$)	Non connu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	—	Thrombopénie, leucopénie, neutropénie	—
Troubles du système immunitaire	—	Réaction d'hypersensibilité ⁽¹⁾	—
Troubles cardiaques	—	—	Tachycardie ⁽²⁾
Troubles vasculaires	Hypotension	—	Bouffées de chaleur ⁽²⁾
Troubles hépatobiliaires	Augmentation des taux de transaminases hépatiques	—	—
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	—	—	Prurit ⁽²⁾ , Érythème ⁽²⁾
Troubles d'ordre général et atteintes au site d'administration	Malaise	—	—

⁽¹⁾ De très rares cas de réactions d'hypersensibilité allant d'une simple éruption cutanée ou d'urticaire au choc anaphylactique ont été rapportés et exigent l'arrêt du traitement.

⁽²⁾ Cas isolés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

Il existe un risque de lésions hépatiques (notamment hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestastique, hépatite cytolytique), particulièrement chez les patients âgés, les jeunes enfants, les patients souffrant de maladies hépatiques, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez les patients prenant des inducteurs d'enzymes. Dans ce cas, le surdosage peut s'avérer mortel.

Les symptômes apparaissent généralement dans un délai de 24 heures et comprennent : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleurs abdominales. Il est nécessaire de prendre immédiatement des mesures d'urgence en cas de surdosage de paracétamol, même en l'absence de symptômes.

Le surdosage, 7,5 g ou plus de paracétamol en une seule dose chez l'adulte ou 140 mg/kg de poids corporel en une seule dose chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'induire une nécrose complète et irréversible, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant entraîner le coma et la mort. Simultanément, on observe une augmentation des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine apparaissant 12 à 48 heures après administration. Les symptômes cliniques de lésions hépatiques sont habituellement évidents au bout de deux jours et atteignent un maximum au bout de 4 à 6 jours.

Traitement

Hospitalisation immédiate

Avant de commencer le traitement, prélever un échantillon de sang pour le dosage plasmatique du paracétamol, dès que possible après le surdosage.

Le traitement comprend l'administration de l'antidote, N-acétylcystéine (NAC) par voie intraveineuse ou orale, si possible avant la 10^{ème} heure. La NAC peut cependant offrir une certaine protection après 10 heures mais dans ce cas, le traitement sera prolongé.

Traitement symptomatique.

Les tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, le taux de transaminases hépatiques redescendent normal en une à deux semaines et s'accompagne du retour complet d'une fonction hépatique normale. Dans les cas très sévères cependant, une transplantation hépatique peut s'avérer nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique :

Antalgiques ; autres antalgiques et antipyrrétiques ; anilides

Code ATC : N02BE01

Mode d'action

Le mode d'action précis du paracétamol en tant qu'antalgique et antipyrrétique reste à établir ; il pourrait impliquer des voies centrales et périphériques.

Effets pharmacodynamiques

Paracetamol B. Braun permet de soulager la douleur dans un délai de 5 à 10 minutes après le début de l'administration. Le pic d'effet antalgique est obtenu au bout d'une heure et la durée de cet effet est habituellement de 4 à 6 heures.

Paracetamol B. Braun réduit la fièvre dans un délai de 30 minutes après le début de l'administration et la durée de l'effet antipyrrétique est d'au moins 6 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes

Absorption :

La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g après l'administration d'une seule dose et après une administration répétée pendant 24 heures.

La biodisponibilité du paracétamol après la perfusion de 500 mg et de 1 g de Paracetamol B. Braun est semblable à celle observée après la perfusion de 1 g et de 2 g de propacétamol (contenant 500 mg et 1 g de paracétamol respectivement). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de paracétamol observée à la fin d'une perfusion intraveineuse de 500 mg et de 1 g de Paracetamol B. Braun pendant 15 minutes est d'environ 15 µg/ml et 30 µg/ml respectivement.

Distribution :

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

Le paracétamol ne se lie pas de manière importante 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 céphalorachidien au bout de 20 minutes après la perfusion.

Biotransformation :

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie par deux voies hépatiques majeures : la conjugaison avec l'acide glucuronique et la conjugaison avec l'acide sulfureux. Cette dernière voie est rapidement saturée à des doses dépassant les doses thérapeutiques. Une petite fraction (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450, conduisant à la formation d'un intermédiaire réactif (N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans des conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion et éliminé dans les urines après conjugaison avec la cystéine et l'acide mercaptopurique. Cependant, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique augmente.

Élimination :

Les métabolites du paracétamol sont principalement éliminés dans les urines. 90 % de la dose administrée est éliminée dans un délai de 24 heures, principalement sous forme de conjugués glucuronide (60 – 80 %) et de conjugués sulfate (20 – 30 %). Moins de 5 % est éliminé inchangé. La demi-vie plasmatique est de 2,7 heures et la clairance corporelle totale de 18 l/h.

Nouveau-nés, nourrissons et enfants :

Les paramètres pharmacocinétiques du paracétamol observés chez les nourrissons et les enfants sont semblables à ceux que l'on observe chez l'adulte, à l'exception de la demi-vie plasmatique qui est un peu plus courte (1,5 à 2 h) que chez l'adulte. Chez les nouveau-nés, la demi-vie plasmatique est plus longue que chez les nourrissons, soit environ 3,5 heures. Les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 10 ans éliminent significativement moins de conjugué glucuronide et plus de conjugué sulfate que les adultes.

Tableau - Valeurs pharmacocinétiques liées à l'âge (clairance standardisée, *CL_{std}/F_{orale} × (l·h⁻¹ × 70 kg⁻¹)

Âge	Poids (kg)	CL _{std} /F _{orale} (l·h ⁻¹ × 70 kg ⁻¹)
40 semaines après la conception	3,3	5,9
3 mois après la naissance	6	8,8
6 mois après la naissance	7,5	11,1
1 an après la naissance	10	13,6
2 ans après la naissance	12	15,6
5 ans après la naissance	20	16,3
8 ans après la naissance	25	16,3

*CL_{std} est la valeur CL estimée pour la population

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 10 – 30 ml/min.), l'élimination du paracétamol est un peu retardée, la demi-vie d'élimination étant de 2 à 5,3 heures. Pour les conjugués glucuronide et sulfate, la vitesse d'élimination est 3 fois plus lente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère que chez les sujets sains. Lorsque l'on donne du paracétamol aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min.), il est par conséquent recommandé d'augmenter l'intervalle minimum entre chaque administration à 6 heures (voir la rubrique 4.2).

Patients âgés :

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

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme autre que les informations incluses dans d'autres rubriques d'information de l'Utilisateur.

Les études sur la tolérance locale au paracétamol chez le rat et le lapin ont montré une bonne tolérance. L'absence d'hypersensibilité retardée de contact a été testée chez le cochon d'Inde.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Hydroxyéthylamidon

Acétate de sodium trihydraté

Citrate de sodium dihydraté

Acide acétique glacial (pour ajuster le pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Paracetamol B. Braun ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture :

2 ans.

Après la première ouverture

La perfusion doit commencer immédiatement après avoir connecté le flacon au perfuseur.

Après dilution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation (y compris le temps de perfusion) dans les solutions énumérées dans la rubrique 6.6 a été démontrée à 23 °C pendant 48 heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Concernant les conditions de conservation après la première ouverture et après dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu du récipient

Flacons de polyéthylène de faible densité contenant : 50 ml, 100 ml

Tailles de présentation : 10 × 50 ml, 10 × 100 ml

Certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Paracetamol B. Braun peut être dilué au dixième dans une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou une solution de glucose 50 mg/ml (5 %) pour perfusion. Voir également la rubrique 4.2.

Pour la durée de vie après dilution, voir la rubrique 6.3.

7. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2012

8. INFORMATIONS SPÉCIALES

9. CONSEILS POUR LA GESTION DES DÉCHETS

10. CONSEILS POUR LA GESTION DES DÉCHETS

11. CONSEILS POUR LA GESTION DES DÉCHETS

12. CONSEILS POUR LA GESTION DES DÉCHETS

13. CONSEILS POUR LA GESTION DES DÉCHETS

14. CONSEILS POUR LA GESTION DES DÉCHETS