

TABLE DES MATIÈRES

1. COMPOSITION ET FORME	1
2. INDICATIONS THERAPEUTIQUE	1
3. CONTRE-INDICATIONS	1
4. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	1
5. EFFETS INDÉSIRABLES	2
6. MISE EN GARDE	2
7. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	2
8. POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION	4
9. MODALITES MANIPULATION/ÉLIMINATION	6
10. CONSERVATION	6

1. COMPOSITION ET FORME

Paracétamol 10 mg/ml [1G par 100ml]
Boîte de 1 flacon de 100ml.

2. INDICATIONS THERAPEUTIQUE

Traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en période postopératoire, et 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.

3. CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au paracétamol ou au chlorhydrate de proparacétamol ou à l'un des excipients.
Insuffisance hépatocellulaire sévère.

4. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- Insuffisance hépatocellulaire.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min): lire Posologie/Mode d'administration et Pharmacocinétique.
- Alcoolisme chronique.
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique).
- Déshydratation.

5. EFFETS INDÉSIRABLES

Comme avec tous les médicaments contenant du paracétamol, les réactions secondaires sont rares ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), ou très rares ($< 1/10\ 000$);

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.

6. MISE EN GARDE

Il est recommandé d'avoir recours à un traitement antalgique adapté per os dès que cette voie d'administration est possible. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés.

Des doses supérieures à celles recommandées entraînent un risque d'atteinte hépatique très sévère. Les symptômes et les signes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 2 jours et atteignent habituellement un maximum après 4 à 6 jours.

Un traitement avec antidote doit être donné dès que possible (lire Surdosage).

7. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

- **Propriété pharmacodynamique**

Classe pharmaco thérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques. Le mécanisme précis des propriétés antalgique et antipyrétique du paracétamol reste à établir pouvant impliquer des actions centrales et périphériques. Le Paraceta-M 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. Le Paraceta-M 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.

- **Propriété pharmacocinétique**

Adultes

Absorption

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

La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 1 g de Paracétamol est similaire à celle observée après perfusion de 2 g de propacétamol (contenant 1 g de paracétamol).

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de paracétamol observée à la fin des 15 minutes de perfusion intraveineuse de 1 g de Paracétamol est de l'ordre de 30 µg/ml.

Distribution

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

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

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures : la glycuconjugaison 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 P450 en un intermédiaire réactif (le N-acétylbenzoquinone 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.

Élimination

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 glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

La demi-vie plasmatique est de 2,7 heures et la clairance corporelle totale est d'environ 18 l/h.

Nouveau-nés, 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 glycuconjugués et plus de dérivés sulfoconjugués que l'adulte. L'excrétion totale du paracétamol et de ses métabolites est la même quel que soit l'âge.

Populations particulières

Insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 10 à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée, la demi-vie d'élimination variant de 2 à 5,3 heures. La vitesse d'élimination des dérivés glycu- 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) : cf Posologie/ Mode d'administration.

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.

8. POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Posologie usuelle selon la prescription du médecin traitant.

Voie intraveineuse.

Réservé à l'adulte, à l'adolescent et à l'enfant de plus de 33kg (environ 11 ans)

Adulte et adolescent de plus de 50kg :

1g de paracétamol par administration, soit un flacon de 100ml, jusqu'à 4 fois par jour. Respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre deux administrations. La dose maximale journalière ne doit pas excéder 4g.

Enfant de plus de 33kg (environ 11 ans), adolescent et adulte de moins de 50kg :

15mg/kg de paracétamol par administration, soit 1,5ml de solution par kg, jusqu'à 4 fois par jour. Respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre deux administrations. La dose maximale journalière ne doit pas excéder 60mg/kg (sans dépasser 3g).

Insuffisance rénale sévère

Il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre 2 administrations chez l'insuffisant rénal sévère (élimination de la créatinine $< = 30$ ml/min).

Mode d'administration

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

Comme pour toutes les solutions pour perfusion conditionnées dans des flacons en verre, il est rappelé qu'une surveillance étroite est particulièrement recommandée à la fin de la perfusion quelle que soit la voie d'administration. Cette surveillance à la fin de la perfusion s'applique tout particulièrement aux perfusions par voie centrale de façon à éviter une embolie gazeuse.

Interactions médicamenteuses

Une diminution de la dose de paracétamol est à envisager en cas d'association au probénécide car ce dernier entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique.

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. 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.

Grossesse et allaitement

Grossesse

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 fœtus 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 tératogène ou foetotoxique. Néanmoins, Paraceta-M nourrissons et enfants 10 mg/ml, solution pour perfusion, doit être utilisé pendant la grossesse seulement 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. Le produit peut être utilisé pendant l'allaitement.

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 ou 140 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, 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 et 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 10^e 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 des cas très sévères, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

Incompatibilité

Paraceta-M nourrissons et enfants 10 mg/ml, solution pour perfusion, ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

9. MODALITES MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant toute administration, le produit doit être visuellement contrôlé pour détecter toute particule, cristallisation ou jaunissement. Toute solution non utilisée doit être éliminée. À usage unique.

Modalités de conservation

Le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

10. CONSERVATION

NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT EN CLAIR SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR.

Précautions particulières de conservation

Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas conserver au réfrigérateur, ne pas congeler

CECI EST UN MEDICAMENT.

NE JAMAIS LAISSER LES MEDICAMENTS A LA PORTEE DES ENFANTS.