

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paracetamol Accord 10 mg/ml solution pour perfusion

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque récipient contient 1000 mg de paracétamol.

Un ml contient 10 mg de paracétamol.

Excipients à effet notoire : Sodium 0,02 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est limpide, exempte de particules visibles et incolore à légèrement brunâtre.

pH : 5,0-6,5

Osmolarité théorique : 270-300 mOsm

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paracetamol Accord est indiqué dans le traitement à court terme des douleurs modérées, en particulier en post-opératoire, et pour le traitement de courte durée de la fièvre, lorsque l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée par une nécessité urgente de traiter une douleur ou une hypothermie et/ou lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse.

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

Posologie :

La posologie est basée sur le poids du patient (veuillez vous reporter au tableau posologique ci-dessous) :

Poids du patient	Dose par administration	Volume par administration	Volume maximal de Paracetamol Accord (10 mg/ml) par administration basé sur les limites supérieures de poids corporel du groupe (ml)**	Dose quotidienne 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	1 g	100 ml	100 ml	3 g

risque supplémentaires d'hépatotoxicité				
> 50 kg sans facteurs de risque supplémentaires d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	4 g

***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 à base de paracétamol et elle doit être adaptée en conséquence de manière à tenir compte de la prise éventuelle de ces produits.

****Les patients dont le poids est inférieur devront recevoir des volumes plus faibles.**

L'intervalle minimum entre chaque administration doit être d'au moins 4 heures. Il ne faut pas administrer plus de 4 doses par 24 heures.

L'intervalle minimum entre chaque administration chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère doit être d'au moins 6 heures.

Insuffisance rénale

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

Clairance de la créatinine	Intervalle entre chaque administration
cl \geq 50 ml/min	4 heures
cl 10-50 ml/min	6 heures
cl < 10 ml/min	8 heures

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une hépatopathie active chronique ou compensée, une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique), une déshydratation, le syndrome de Gilbert, pesant moins de 50 kg : la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 3 g (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est généralement nécessaire chez les patients gériatriques.

Mode d'administration :

La prudence s'impose au moment de prescrire et d'administrer Paracetamol Accord, afin d'éviter les erreurs de posologie liées à la confusion entre les milligrammes (mg) et les millilitres (ml), qui pourraient entraîner un surdosage accidentel et la mort. Il convient de veiller à ce que la dose correcte soit communiquée et dispensée. Lors de la rédaction des ordonnances, veillez à inclure 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.

Pour prélever la solution, utilisez une aiguille de 0,8 mm (calibre 21) et percez le bouchon à la verticale à l'endroit précisément indiqué.

Comme avec toutes les solutions pour perfusion présentées en flacons de verre, il convient de ne pas oublier la nécessité d'une surveillance attentive, notamment à la fin de la perfusion, quelle que soit la voie d'administration. Cette surveillance en fin de perfusion s'applique en particulier aux perfusions par voie centrale, afin d'éviter une embolie gazeuse.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol).

Cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avertissements

RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Prenez garde à éviter les erreurs liées à la confusion entre les milligrammes (mg) et les millilitres (ml), qui pourraient entraîner un surdosage accidentel et la mort (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé de recourir à un traitement analgésique oral adapté dès que cette voie d'administration est possible.

Afin d'éviter le risque de surdosage, vérifiez que les autres médicaments (qu'il s'agisse de médicaments soumis à prescription médicale ou non) administrés ne contiennent pas de paracétamol ou de propacétamol.

Les doses supérieures à celles recommandées risquent d'entraîner des lésions hépatiques très graves. Les signes et symptômes cliniques de lésions hépatiques (notamment, hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) sont généralement initialement constatés après deux jours d'administration du médicament, un pic étant généralement observé après 4 à 6 jours. Un traitement par un antidote doit être administré dès que possible (voir rubrique 4.9).

La prudence est de mise si le paracétamol est administré de façon concomitante avec de la flucloxacilline en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une septicémie, une malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par ex., l'alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximum de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) pour 100 ml de Paracetamol Accord, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions cutanées graves, et doivent arrêter d'utiliser le médicament dès la première apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Comme pour toutes les solutions pour perfusion présentées en flacons de verre, une surveillance étroite est nécessaire, notamment à la fin de la perfusion (voir rubrique 4.2).

Précautions d'emploi

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

- insuffisance hépatocellulaire, syndrome de Gilbert,
- insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique), anorexie, boulimie ou cachexie,
- déshydratation,
- déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (peut entraîner une anémie hémolytique).

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

- Le probénécide entraîne une diminution de près d'un facteur 2 de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une réduction de la posologie du paracétamol devra être envisagée si celui-ci doit être utilisé de façon concomitante avec du probénécide.
- Le salicylamide peut prolonger le $t_{1/2}$ d'élimination du paracétamol.
- La prudence s'impose en cas de prise concomitante de produits inducteurs enzymatiques. Ces produits comprennent, sans s'y limiter, les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol (voir rubrique 4.9).
- L'utilisation concomitante du paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) et d'anticoagulants à prise orale est susceptible d'entraîner de légères variations des valeurs d'INR. Dans ce cas, une surveillance accrue des valeurs d'INR doit être effectuée pendant la période d'utilisation concomitante ainsi que pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement par paracétamol.
- Il convient d'user de prudence lorsque le paracétamol est utilisé de façon concomitante avec la flucloxacilline, car leur prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

L'expérience clinique de l'administration intraveineuse de paracétamol est limitée. En revanche, une vaste quantité de données issues de l'utilisation de doses thérapeutiques orales de paracétamol chez la femme enceinte démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

Chez l'animal, il n'a pas été mené d'études sur les fonctions de reproduction avec la forme intraveineuse du paracétamol. Toutefois, les études réalisées avec la présentation orale n'ont pas mis en évidence d'anomalies congénitales ni d'effets fœtotoxiques. Néanmoins, Paracetamol Accord ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation méticuleuse du rapport bénéfice-risque. Dans ce cas particulier, la posologie et la durée de traitement recommandées devront être strictement respectées.

Allaitement :

Après une administration orale, le paracétamol est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables chez les nourrissons allaités. Cependant, Paracetamol Accord peut être utilisé pendant l'allaitement.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Comme avec tous les produits à base de paracétamol, les effets indésirables liés au médicament sont fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ou très rares ($< 1/10\ 000$) ou ont une fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Ces effets sont décrits ci-dessous :

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombopénie Leucopénie, Neutropénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Choc anaphylactique * Réaction d'hypersensibilité *
Affections cardiaques	Rare	Hypotension
	Fréquence indéterminée	Tachycardie
Affections hépatobiliaires	Rare	Élévation des taux de transaminases hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Éruption cutanée* Urticaire* **Réactions cutanées graves
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise
	Fréquent	Réaction au site d'administration (douleur et sensation de brûlure)
	Fréquence indéterminée	Érythème Bouffées vasomotrices Prurit

*Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité pouvant se manifester sous la forme d'un choc anaphylactique, d'urticaire, d'une éruption cutanée ont été rapportées et imposent l'arrêt du traitement.

**De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés et imposent l'arrêt du traitement.

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 déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Le surdosage est associé à un risque de lésion hépatique (notamment hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique), en particulier chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients présentant une malnutrition chronique et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Le surdosage peut avoir une issue fatale dans ces cas particuliers.

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

Un surdosage au paracétamol en une administration unique de 7,5 g ou plus chez l'adulte ou de 140 mg/kg de poids corporel chez l'enfant, entraîne une cytolysse hépatique qui risque d'induire une nécrose totale et irréversible aboutissant à une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, pouvant évoluer vers le coma et la mort. Des augmentations des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine sont constatées de façon concomitante, ainsi qu'une diminution des taux de prothrombine, qui peut se manifester 12 à 48 heures après l'administration. Les symptômes cliniques des lésions hépatiques sont généralement apparents après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Conduite d'urgence

Hospitalisation immédiate.

Avant d'instaurer un traitement, il convient de prélever un tube d'échantillon sanguin afin de faire le dosage plasmatique du paracétamol, dès que possible après le surdosage.

Le traitement comprend l'administration de l'antidote, la N-acétylcystéine (NAC) par voie intraveineuse 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 doivent être répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les taux de transaminases hépatiques se normalisent en une à deux semaine(s), avec récupération complète de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très sévères, une transplantation hépatique peut s'avérer nécessaire.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGÉSQUES ET ANTIPYRÉTIQUES ;
Code ATC : N02BE01

Mécanisme d'action

Le mécanisme précis des propriétés analgésiques et antipyrétiques du paracétamol reste à établir ; il pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

Effets pharmacodynamiques

Paracetamol Accord commence à soulager les douleurs 5 à 10 minutes après le début de l'administration. L'effet analgésique maximum est obtenu en 1 heure, et la durée de cet effet est généralement de 4 à 6 heures.

Paracetamol Accord réduit la fièvre dans les 30 minutes suivant l'administration, l'effet antipyrétique ayant une durée 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 dose unique et après administration répétée sur 24 heures.

La biodisponibilité du paracétamol après une perfusion de 500 mg et de 1 g de paracétamol est semblable à celle observée après perfusion de 1 g et de 2 g de propacétamol (contenant respectivement 500 mg et 1 g de paracétamol). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) du 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 $\mu\text{g/ml}$ et 30 $\mu\text{g/ml}$, respectivement.

Distribution

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

Le paracétamol ne se lie pas dans une grande mesure aux protéines plasmatiques.

Après perfusion d'1 g de paracétamol, des concentrations importantes de paracétamol (environ 1,5 $\mu\text{g/ml}$) ont été mesurées dans le liquide céphalo-rachidien dès la 20^e minute après la perfusion.

Biotransformation

Le paracétamol est essentiellement métabolisé dans le foie selon deux voies 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 P_{450} en intermédiaire réactif (N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans des conditions d'utilisation normale, est rapidement détourné par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique. Toutefois, en cas de surdosage massif, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

Les métabolites du paracétamol sont essentiellement excrétés dans les urines. 90 % de la dose administrée sont excrétés en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjuguée (60-

80 %) et sulfoconjuguée (20-30 %). Moins de 5 % sont éliminés inchangés. 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 comparables 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, à environ 3,5 heures. Les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants jusqu'à 10 ans éliminent significativement moins de glucuroconjugués et davantage de sulfoconjugués que les adultes.

Tableau - Valeurs pharmacocinétiques en fonction de l'âge (clairance normalisée, *CL_{std}/F_{orale} (l.h⁻¹ 70 kg⁻¹), telles que présentées ci-dessous.

Âge	Poids (kg)	CL _{std} /F _{orale} (l.h ⁻¹ 70 kg ⁻¹)
40 semaines - âge post-conceptionnel	3,3	5,9
3 mois - âge post-natal	6	8,8
6 mois - âge post-natal	7,5	11,1
1 an - âge post-natal	10	13,6
2 ans - âge post-natal	12	15,6
5 ans - âge post-natal	20	16,3
8 ans - âge post-natal	25	16,3

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

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 étant comprise entre 2 et 5,3 heures. Pour les glucuroconjugués et les sulfoconjugués, le taux d'élimination est 3 fois inférieur chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère que chez les sujets sains. Par conséquent, en cas d'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2), l'intervalle minimum entre chaque administration doit être augmenté jusqu'à 6 heures (voir rubrique 4.2.).

Sujets âgés :

La pharmacocinétique et le métabolisme du paracétamol ne sont pas modifiés chez les sujets âgés. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, en dehors des informations incluses dans d'autres rubriques du RCP.

Des études de tolérance locale du paracétamol administré par voie intraveineuse à des rats et des lapins ont montré une bonne tolérance. L'absence d'hypersensibilité de contact retardée a été testée chez le cobaye.

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

Le paracétamol s'est révélé non carcinogène chez des rats mâles ainsi que chez des souris mâles et femelles. Des preuves équivoques d'activité carcinogène ont été notées pour les rats femelles sur la base d'une incidence accrue de leucémie à cellules mononucléaires.

Une analyse comparative de la littérature sur la génotoxicité et la carcinogénicité du paracétamol a montré que les effets génotoxiques du paracétamol n'apparaissent qu'à des posologies supérieures à la plage de doses recommandée, entraînant des effets toxiques sévères, notamment une toxicité hépatique et médullaire prononcée. Le seuil d'apparition d'une génotoxicité n'est pas atteint aux posologies thérapeutiques de paracétamol.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Povidone K-12
Hydroxyde de sodium – pour l'ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

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 conservation

Flacons : 36 mois.
Poches en plastiques : 18 mois.

Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture écarte tout risque de contamination bactérienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons en verres : Ne pas réfrigérer ni congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Poches en plastiques : À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas réfrigérer ni congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 100 ml en verre transparent de type II munis d'un bouchon en caoutchouc butylique halogéné et d'une capsule en aluminium. Présentations : 1, 10, 12 et 20 flacons.

Poches en plastique polyoléfinique de 100 ml, munies d'un ou deux ports en polypropylène (fermés avec un bouchon en caoutchouc de polyisoprène et scellés avec un capuchon en polypropylène) avec surpoche en PET/PE métallisé ou en PET/PP/PE métallisé.
Présentations : 10, 12 et 50 poches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Avant l'administration, le produit doit faire l'objet d'un contrôle visuel afin de déceler la présence éventuelle de particules ou d'une coloration. Exclusivement pour usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Paracetamol Accord 10 mg/ml solution pour perfusion : **BE529120 (flacon)**

Paracetamol Accord 10 mg/ml solution pour perfusion : **BE529111 (poche)**

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Février 2010

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 05/2024