

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARACETAMOL KABI 10 mg/mL, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol 10,00 mg

Pour 1 mL

Un flacon de 100 mL contient 1000 mg de paracétamol.

Une poche de 100 mL contient 1000 mg de paracétamol.

Un flacon de 50 mL contient 500 mg de paracétamol.

Une poche de 50 mL contient 500 mg de paracétamol.

Une ampoule de 10 mL contient 100 mg de paracétamol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution claire légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PARACETAMOL KABI 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.

Flacon et poche de **100 mL** : réservé à l'adulte, à l'adolescent et à l'enfant de **plus de 33 kg**.

Ampoule de **10 mL** et flacon et poche de **50 mL** : réservé aux nouveau-nés, aux nourrissons et à l'enfant de **moins de 33 kg**.

Posologie:

La dose à administrer et la taille du flacon/ampoule à utiliser dépendent uniquement du poids du patient. Le volume administré ne doit pas dépasser la dose établie. Le cas échéant, il faut diluer le volume souhaité dans une solution pour perfusion appropriée avant administration (voir rubrique 6.6) ou utiliser un pousse seringue :

Ampoule de 10 mL - Flacon et poche de 50 mL					
Poids patient	du	Dose par prise	Volume par prise	Volume maximal de Paracétamol Kabi 10 mg/ml par prise basé sur les limites de poids	Dose journalière maximale**

			supérieures (mL)***	
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 mL/kg	7,5 mL	30 mg/kg
> 10 kg et ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 mL/kg	49,5 mL	60 mg/kg sans dépasser 2 g
Flacon et poche de 100 mL				
Poids du patient	Dose par prise	Volume par prise	Volume maximal de Paracétamol Kabi 10 mg/ml par prise basé sur les limites de poids supérieures (mL)***	Dose journalière maximale**
> 33 kg et ≤ 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-né prématuré** : aucune donnée de sécurité et d'efficacité n'est disponible chez les nouveau-nés prématurés (voir section 5.2)

** **Dose journalière maximale** : la dose journalière maximale présentée dans les tableaux ci-dessus est valable pour les patients ne recevant pas d'autres médicaments contenant du paracétamol et doit être ajustée si besoin en tenant compte de l'apport de tels médicaments

*** **Les patients de plus faible poids nécessiteront des volumes plus faibles**

L'intervalle minimal entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, l'intervalle minimal entre chaque administration doit être modifié selon le schéma suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration
Clcr ≥50 mL/min	4 heures
Clcr 10-50 mL/min	6 heures
Clcr <10 mL/min	8 heures

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est habituellement nécessaire chez les patients gériatriques.

Mode d'administration

RISQUE D'ERREURS MEDICAMENTEUSES

Faites attention lorsque vous prescrivez ou administrez PARACETAMOL KABI 10 mg/ml afin d'éviter les erreurs de dose administrée dues à la confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (mL), qui pourraient conduire à un surdosage accidentel et à un décès.

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 en mL. Assurez-vous que la dose est précisément mesurée et administrée.

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

Patients de poids ≤ 10 kg :

- L'ampoule, le flacon ou la poche de PARACETAMOL KABI 10 mg/ml ne doit pas être suspendu comme une perfusion en raison du faible volume de médicament à administrer à ces patients.
- Le volume à administrer doit être prélevé de l'ampoule, du flacon ou de la poche et peut être administré en l'état ou dilué (dans un volume allant de 1 à 9) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5% et administré en 15 minutes
- Une seringue de 5 ou 10 mL peut être utilisée pour mesurer la dose appropriée au poids de l'enfant et le volume souhaité. **Cependant, le volume ne devra jamais dépasser 7,5 mL par dose.**
- L'utilisateur doit se référer à l'information produit pour les recommandations de posologies.

Pour les flacons de 50 mL :

- Le flacon de PARACETAMOL KABI 10 mg/ml peut éventuellement être dilué (dans un volume allant de 1 à 9) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5%. Dans ce cas, la solution diluée doit être utilisée dans l'heure suivant la préparation (incluant le temps de perfusion).
- Pour prélever la solution, une aiguille de 0,8 mm (aiguille Gauge 21) doit être utilisée et le bouchon devra être perforé verticalement à l'endroit spécifiquement désigné.
- 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.

Pour les flacons de 100 mL :

- Pour prélever la solution, une aiguille de 0,8 mm (aiguille Gauge 21) doit être utilisée et le bouchon devra être perforé verticalement à l'endroit spécifiquement désigné.
- 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.

4.3. Contre-indications

PARACETAMOL KABI 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 aux erreurs de posologie dues à la confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (mL) qui pourraient conduire à un surdosage accidentel et à un décès (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 un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés (dont des médicaments sur ordonnance et en vente libre).

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 avec antidote doit être donné dès que possible ([voir rubrique 4.9](#)).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions cutanées graves et l'utilisation du médicament doit être interrompue dès la première apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Comme pour toute solution pour injection présentée en flacon ou en poche, une surveillance en fin de perfusion est indispensable (voir rubrique 4.2).

Précautions d'emploi

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :

- d'insuffisance hépato-cellulaire, maladie de Gilbert,
- d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 mL/min (voir rubriques 4.2 et 5.2)),
- d'alcoolisme chronique,
- de réserves basses en glutathion hépatique en raison d'une malnutrition chronique, d'une anorexie, d'une boulimie ou d'une cachexie, de déshydratation.
- d'un déficit en glucose-6-phosphatase déshydrogénase (pouvant provoquer une anémie hémolytique).

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. Ces substances comportent, mais sans s'y limiter, les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol. (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 fœtus ou du nouveau-né.

Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

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 fœtotoxique.

Néanmoins, PARACETAMOL KABI 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, PARACETAMOL KABI 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 de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Choc anaphylactique*, réaction d'hypersensibilité*
Affections cardiaques	Rare	Hypotension
	Fréquence indéterminée	Tachycardie
Affections hépatobiliaires	Rare	Taux accrus des 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, bouffée congestive, prurit

*De très rares cas de réactions d'hypersensibilité sous la forme d'un choc anaphylactique, d'une urticaire, d'une éruption cutanée, ont été rapportés et nécessitent l'arrêt du traitement.

**Des cas de réactions cutanées graves ont été rapportés et nécessitent 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 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, 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.

PARACETAMOL KABI 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.

PARACETAMOL KABI 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 PARACETAMOL KABI 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 (C_{max}) de paracétamol observée à la fin des 15 minutes de perfusion intraveineuse de 500 mg et 1 g de PARACETAMOL KABI 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 1 g 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 20^{ème} 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 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.

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% 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.

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.

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

Age	Poids (kg)	CL_{std}/F_{orale} ($L \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
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

Populations 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 glycuo 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 PARACETAMOL KABI.

L'absence d'hypersensibilité retardée de contact 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 n'a pas présenté d'effet carcinogène chez les rats mâles ainsi que chez les souris mâles et femelles. Des signes équivoques d'activité carcinogène ont été notés chez les rats femelles sur la base d'une incidence accrue des leucémies à cellules mononucléées.

Une étude comparative de la littérature portant sur la génotoxicité et la carcinogénicité du paracétamol a montré que les effets génotoxiques du paracétamol n'apparaissaient que pour des posologies supérieures aux valeurs recommandées et se traduisaient par des effets toxiques sévères, notamment par des toxicités hépatique et médullaire prononcées. Le seuil de génotoxicité n'est pas atteint aux posologies thérapeutiques du paracétamol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cystéine, mannitol, 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

Flacon : 2 ans.

Poche : 2 ans.

Ampoule : 18 mois.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Après dilution dans du chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5%, la solution doit être utilisée immédiatement ou dans l'heure qui suit sa préparation incluant le temps de perfusion.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 mL et 50 mL en flacon (verre incolore de type II) avec bouchon en halobutyl et capsule Flipp-Off en aluminium/plastique.

Boîtes de 10 flacons.

100 mL en poche Freeflex (polypropylène/SIS-polypropylène/Styrène éthylène butadiène) avec suremballage en aluminium ou transparent/aluminium.

Boîtes de 20 poches.

10 mL en ampoule (verre incolore type I).

Boîtes de 10 ampoules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 doit être contrôlée visuellement et ne doit pas être utilisée en présence d'opalescence, de particules visibles ou de précipité.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL

92316 SEVRES CEDEX

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

- 34009 580 074 5 3 : 50 mL en flacon (verre) ; boîte de 10.
- 34009 580 078 0 4 : 100 mL en flacon (verre) ; boîte de 10.
- 34009 582 492 9 7 : 100 mL en poche FREEFLEX (polypropylène/SIS-polypropylène/Styrène éthylène butadiène) suremballée ; boîte de 20.
- 34009 550 700 6 1 : 10 mL en ampoule (verre) ; boîte de 10.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

28 juin 2011 / 28 juin 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

13/10/2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.