

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Para-lux®
Paracétamol

1.1 Dosage 1000 mg/100 ml (10 mg/ml)

1.2 Forme pharmaceutique Solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de Para-lux contient 1000 mg de paracétamol (10 mg/ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Solution pour perfusion

Solution stérile, limpide, incolore

Présentation : Boîte d'un flacon de 100 ml.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Para-lux est indiqué pour le traitement à court terme des douleurs d'intensité modérées, 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

Posologie

Posologie par voie intraveineuse

Para-lux est réservé aux adultes, adolescents et enfants pesant plus de 33 kg.

Poids du patient	Dose par administration	Volume par administration	Dose quotidienne maximale
> 33 kg et ≤50 kg	15 mg/kg	1, 5 ml/kg	60 mg/kg sans dépasser 3 g
>50 kg avec des facteurs de risque supplémentaires d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	3 g
>50 kg sans facteurs de risque supplémentaires d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	4 g

- La dose quotidienne maximale présentée dans le tableau s'applique aux patients ne recevant aucun autre produit à base de paracétamol et cette dose doit être ajustée en tenant compte de la prise éventuelle de ces produits.
- L'intervalle minimal entre chaque administration doit être d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale

Lorsqu'on administre du paracétamol à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), il est recommandé d'allonger l'intervalle minimal entre chaque administration à 6 heures.

Insuffisance hépatocellulaire

Chez les adultes souffrant d'insuffisance hépatocellulaire, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) et de déshydratation, la dose journalière maximale ne doit pas dépasser 3000 mg.

Population pédiatrique

Para-lux peut être administré aux enfants à partir de 33 kg.

Mode d'administration

- Lorsqu'on prescrit et administre paracétamol solution pour perfusion, veiller à éviter les erreurs de dosage en raison d'une confusion entre les milligrammes (mg) et les millilitres (ml), qui pourraient donner lieu à un sur dosage accidentel et au décès.
- S'assurer que la dose correcte a bien été communiquée et délivrée.
- Lorsqu'on rédige les prescriptions, indiquer la dose totale en mg et la dose totale en volume.
- S'assurer que la dose est mesurée et administrée avec précision.

La solution de paracétamol est administrée au moyen d'une perfusion intraveineuse de 15 minutes.

Pour prélever la solution, utiliser une aiguille de 0,8 mm (21 G) et perforer le bouchon à la verticale à l'endroit précisé.

Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement afin de détecter toute particule ou décoloration.

Pour usage unique seulement.

Comme pour toutes les solutions pour perfusion conditionnées dans des flacons en verre, il est rappelé qu'une surveillance étroite est nécessaire, particulièrement 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 administrées par voie centrale, de façon à éviter une embolie gazeuse.

4.3 Contre-indications

Para-lux est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité ou d'allergie à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Veiller à éviter les erreurs de dosage secondaires à une confusion entre les milligrammes (mg) et les millilitres (ml), qui pourraient donner lieu à un surdosage accidentel et au décès.
- Il est recommandé d'utiliser un traitement antalgique oral adapté dès que cette voie d'administration est possible.
- Pour éviter le risque de surdosage, il faut vérifier l'absence de paracétamol ou de propacétamol dans la composition d'autres médicaments associés. Des doses supérieures aux doses recommandées entraînent un risque d'atteinte hépatique très sévère.
- Les signes cliniques et les symptômes d'atteinte hépatique (y compris hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) ne s'observent habituellement pas avant deux jours, et jusqu'à un maximum de 4-6 jours après l'administration. Le traitement par antidote doit être initié le plus rapidement possible.
- Ce médicament contient 4,41 mg de sodium par flacon. Il contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 100 ml, il est donc essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi

Le paracétamol doit être utilisé avec précaution en cas :

- d'insuffisance hépatocellulaire,
- d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min),
- d'alcoolisme chronique,
- de malnutrition chronique (réserves faibles en glutathion hépatique),
- de déshydratation.

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

- Le probénécide réduit environ de moitié la clairance du paracétamol en bloquant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la

dose de paracétamol doit être envisagée lors d'un traitement simultané avec du probénécide.

- La salicylamide peut prolonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- La vigilance est de rigueur lors de l'administration simultanée de substances inductrices d'enzymes.
- L'utilisation concomitante de paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) et d'anticoagulants oraux peut entraîner de légères variations des valeurs d'INR. Dans ce cas, une surveillance accrue des valeurs d'INR est nécessaire pendant la période d'utilisation concomitante et 1 semaine après l'arrêt du traitement par paracétamol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Les informations cliniques disponibles de l'effet du paracétamol sur la fertilité sont insuffisantes.

Grossesse

L'expérience clinique de l'administration intraveineuse de paracétamol est limitée. Toutefois, les données épidémiologiques disponibles sur l'utilisation de doses thérapeutiques de paracétamol par voie orale n'indiquent aucun effet indésirable sur la grossesse ou la santé du fœtus / nouveau-né. Des données prospectives concernant les grossesses exposées à des surdosages n'ont pas montré de risque accru de malformations. On n'a pas conduit d'études de reproduction animale avec la forme intraveineuse de paracétamol. Toutefois, les études effectuées avec la forme orale n'ont pas démontré de malformations ni d'effets fœtotoxiques. Néanmoins, paracétamol ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfices/risques. Dans ce cas, la posologie et la durée de traitement recommandées doivent être observées strictement.

Allaitement

Après administration orale, le paracétamol est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. On n'a rapporté aucun effet indésirable sur les nourrissons à doses thérapeutique recommandées chez les femmes allaitantes.

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

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Comme c'est le cas avec tous les produits contenant du paracétamol, les effets indésirables sont rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$) ou de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Systèmes d'organes	Effet de Fréquence Rare	Effet de Fréquence Très rare	Effet de fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, Leucopénie, Neutropénie.	
Affections cardiaques	Hypotension		Tachycardie
Affections hépatobiliaires	Élévation des taux des transaminases hépatiques		
Affections du système immunitaire		Choc anaphylactique, réaction d'hypersensibilité*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise		

Systèmes d'organes	Effet de Fréquence Rare	Effet de Fréquence Très rare	Effet de fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, urticaire, réactions cutanées graves*	Érythème, bouffée congestive, prurit

- Des réactions indésirables fréquentes au site d'injection ont été rapportées pendant les études cliniques (douleurs et sensation de brûlure).
- *De très rares cas de réactions d'hypersensibilité, allant de simples éruptions cutanées ou d'urticaire au choc anaphylactique ont été rapportés et nécessitent l'arrêt du traitement.

4.9 Surdosage

- Il existe un risque d'atteinte hépatique (incluant hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique), en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, les patients souffrant d'affections hépatiques, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et les patients traités par inducteurs enzymatiques. Le surdosage peut être fatal dans ces cas.
- Les symptômes apparaissent généralement au cours des 24 premières heures et consistent en : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleurs abdominales.
- Un surdosage (7,5 g ou plus de paracétamol en une seule administration chez l'adulte ou 140 mg/kg de poids corporel en une seule administration chez l'enfant) provoque une cytolysse hépatique susceptible d'induire une nécrose complète et irréversible entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et au décès. Simultanément, on observe une augmentation des taux des transaminases hépatiques (AST, ALT), de la lactate-déshydrogénase et de la bilirubine ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. Les symptômes cliniques

d'atteinte hépatique apparaissent habituellement après deux jours et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Traitement d'urgence

- Hospitalisation immédiate.
- Après un surdosage, il faut effectuer un prélèvement sanguin pour déterminer le taux de paracétamol dès que possible, avant le début du traitement.
- Le traitement consiste en l'administration de l'antidote N-acétylcystéine (NAC), par voie intraveineuse ou orale, si possible avant la dixième heure suivant la prise. La NAC peut même avoir un effet de protection après la dixième heure mais il faut alors donner un traitement prolongé.
- Une dialyse peut réduire la concentration plasmatique du paracétamol.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviendront à des taux normaux en une ou deux semaines, et la fonction hépatique sera entièrement rétablie. Cependant, dans de très rares cas, une transplantation hépatique peut être indiquée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques, anilides.
code ATC : N02BE01

Le mécanisme précis des propriétés analgésiques et antipyrétiques du paracétamol doit encore être établi ; il peut impliquer des actions centrales et périphériques. Le paracétamol procure un début de soulagement de la douleur dans les 5 à 10 minutes suivant le début de l'administration. Le pic de l'effet analgésique est obtenu en 1 heure et la durée de cet effet est habituellement de 4 à 6 heures. Le paracétamol abaisse la fièvre dans les 30 minutes suivant le début de l'administration et la durée de l'effet antipyrétique est d'au moins 6 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g après une administration unique et après des administrations répétées pendant 24 heures. La biodisponibilité du paracétamol après une perfusion de 500 mg et de 1 g est similaire à celle observée après une 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}) de paracétamol observée à la fin des 15 minutes de perfusion intraveineuse de 500 mg et de 1 g 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 du paracétamol aux protéines plasmatiques est faible. Après une perfusion de 1 g de paracétamol, des concentrations significatives de paracétamol (de l'ordre de 1,5 µg/ml) ont été observées dans le liquide céphalo-rachidien dès la 20^{ème} minute de la perfusion et au-delà.

Métabolisme et élimination

Le paracétamol est métabolisé essentiellement dans le foie selon deux 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 métabolisée par le cytochrome P450 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. Cependant, en cas de surdosage massif, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Les métabolites du paracétamol sont éliminés essentiellement dans l'urine. 90 % de la dose administrée sont excrétés dans un délai de 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60-80 %), et sulfoconjuguée (20-30 %). 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.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée, la demi-vie d'élimination variant de 2 à 5,3 heures. En ce qui concerne les dérivés glycu- et sulfoconjugués, la vitesse d'élimination est 3 fois plus lente chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale sévère que chez les sujets sains. Dès lors, il est recommandé d'allonger l'intervalle minimal entre chaque administration à 6 heures lorsqu'on administre du paracétamol à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min).

Sujets âgés

La pharmacocinétique et le métabolisme du paracétamol ne sont pas modifiés chez les sujets âgés. Aucune adaptation posologique n'est requise dans cette population..

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, autre que l'information reprise dans d'autres rubriques de ce RCP.

Des études sur la tolérance locale du paracétamol chez les rats et les lapins ont montré une bonne tolérance.

L'absence d'hypersensibilité de contact retardée a été testée chez le cobaye.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Phosphate disodique
Métabisulfite de sodium
Édédate disodique
Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Para-lux ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation : 24 mois

Conditions de conservation : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C à l'abri de la lumière

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 100 ml en verre transparent de type II, fermé par un bouchon en caoutchouc butylique gris et scellé par un capuchon bleu d'aluminium.

Boîte contenant 1 flacon et une notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Produit à usage unique.

Avant toute administration, le produit doit être visuellement contrôlé pour détecter toute particule et coloration (jaunissement). La solution ne doit pas être utilisée en présence d'opalescence ou des particules visibles.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

8. FABRICANT

Venus Remedies Ltd

Plot N°51-52 Industrial Area Phase-I, Panchkula, Haryana, 134 113, Inde

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

Lux Pharma AG, Usterstrasse 12, 8001 Zürich, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Janvier 2020