1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOLIPRANE 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet?dose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 300 mg

Pour 1 sachet?dose.

Excipients à effet notoire : un sachet-dose contient 3,60 mg de benzoate de sodium et 0,81 g de saccharose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Cette présentation est réservée à l'enfant de 16 à 48 kg (soit environ de 4 à 15 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Pour les enfants ayant un poids de 16 à 24 kg (environ 4 à 9 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour.

Pour les enfants ayant un poids de 25 à 30 kg (environ 8 à 11 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour.

Pour les enfants ayant un poids de 31 à 48 kg (environ 10 à 15 ans), la posologie est de 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour.

Doses maximales recommandées : voir rubrique 4.4

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit. La fréquence d'administration dépend du poids de l'enfant : voir rubrique « Posologie ».

- chez l'adulte, à titre d'information, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

Autres situations cliniques

La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g par jour), dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- déshydratation,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

Mode d'administration

Voie orale.

Agiter le sachet avant emploi.

Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

Pour éviter un risque de surdosage :

- Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- Respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

Chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j (voir rubrique 4.9)

A titre d'information,

- chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique 4.9),

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).

Précautions d'emploi

- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entrainer une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (voir rubrique 4.8).

- Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique 4.2) :
  - déshydratation (voir rubrique 4.2),
  - insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
  - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2),
  - poids < 50 kg,
  - alcoolisme chronique,
  - réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert),
  - allergie à l'aspirine et/ou aux anti?inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée. En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
- En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
- La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.
- Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique 4.2).
- Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

- Ce médicament contient 0,81 g de saccharose par sachet-dose. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet-dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- Ce médicament contient 3,60 mg de benzoate de sodium par sachet-dose. Le benzoate de sodium peut augmenter la bilirubinémie chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux : warfarine et autres anti?vitamine K (AVK)

Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (voir rubrique 4.4) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ Les résines chélatrices

La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

+ Flucloxacilline

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la 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).

+ Médicaments hépatotoxiques

La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraine une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase?peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou f?totoxique du paracétamol.

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité f?tale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au

neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse ; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.

Allaitement

Après la prise orale, le paracétamol est excrété dans le lait maternel, mais à des quantités non cliniquement significatives. A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Fertilité

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Affections du système immunitaire :

Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, ?dème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous?cutanés :

Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés.

De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

En cas de survenue d'au moins un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, ce médicament doit être définitivement arrêté.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose?6?phosphate?déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquence indéterminée : bronchospasme (voir rubrique 4.4).

Affections du métabolisme et de la nutrition :

Fréquence indéterminée : acidose pyroglutamique, chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la déplétion du glutathion.

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'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (voir rubrique 4.2), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert) ainsi que les patients traités de façon concomitante par des médicaments inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entrainer une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été observés dans un contexte de surdosage au paracétamol.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entrainer une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.

- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement. La concentration plasmatique de paracétamol doit être mesurée au moins 4 heures après la prise (les concentrations mesurées avant ne sont pas fiables).

- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, de préférence dans les 4 heures suivant la prise orale.

- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Bien que la N-acétylcystéine soit plus efficace lorsqu'elle est initiée avant la dixième heure, elle conserve un certain degré de protection même si elle est administrée au cours des 48 premières heures suivant la prise. Dans ce cas, le traitement par N-acétylcystéine devra être prolongé.

- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES et ANTIPYRETIQUES, code ATC : N02BE01

N : Système nerveux central

Mécanisme d'action

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'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.

Elimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi?vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variation physiopathologique

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de sodium, povidone K30, monoglycérides acétylés, arôme orange*, saccharose.
* Composition de l'arôme orange : eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,2 g en sachet?dose (Papier/Aluminium/PE). Boîte de 10.
1,2 g en sachet?dose (Papier/Aluminium/PE). Boîte de 12.
1,2 g en sachet?dose (Papier/Aluminium/PE). Boîte de 24.
1,2 g en sachet?dose (Papier/Aluminium/PE). Boîte de 100.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS
157 AVENUE CHARLES DE GAULLE
92200 NEUILLY-SUR-SEINE

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

- 34009 349 993 9 0 : 1,2 g en sachet ?dose (Papier/Aluminium/PE). Boîte de 10.

- 34009 349 994 5 1 : 1,2 g en sachet ?dose (Papier/Aluminium/PE). Boîte de 12.
- 34009 349 995 1 2 : 1,2 g en sachet ?dose (Papier/Aluminium/PE). Boîte de 24.
- 34009 561 969 0 6 : 1,2 g en sachet ?dose (Papier/Aluminium/PE). Boîte de 100.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.