1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOLIPRANE 1000 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 1000 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : azorubine (E122) (0,135 mg/gélule).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre.

Adulte et enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Attention : cette présentation contient 1000 mg (1 g) de paracétamol par gélule : ne pas prendre 2 gélules à la fois.

Utiliser la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible. Utiliser la dose de 1000 mg en cas de douleurs et/ou fièvre non soulagées par une dose de 500 mg de paracétamol.

Posologie recommandée : environ 60 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises sans dépasser la dose maximale indiquée dans le tableau ci-dessous.

L'âge approximatif en fonction du poids est donné à titre d'information.

Poids (Age approximatif)	**Dose maximale** par administration	Intervalle d'administration	**Dose journalière maximale**
Adulte et enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans)	1000 mg soit 1 g (1 gélule)	4 heures minimum	3000 mg par jour soit 3 g (3 gélules)

Attention : Prendre en compte l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol p our éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescripti on.

Uniquement sur avis médical et en l'absence de facteurs de risques concomitants, la posologie peut être augmentée jusqu'à 4000 mg (4 g) par jour, soit 4 gélules par jour, chez les patients pesant au moins 50 kg (environ 15 ans).

Populations spéciales

La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour ni excéder 3000 mg par jour (3 g/jour) dans les situations suivantes :

- Adultes de moins de 50 kg,
- En cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie),
- Déshydratation.

Insuffisance hépatique (légère à modérée), alcoolisme chronique et syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique)

Il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises. La dose quotidienne de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour (2 g/jour).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose journalière maximale et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau ci-dessous.

Adultes :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
10-50 mL/min	6 heures minimum	3000 mg/j (3 g/jour)
<10 mL/min	8 heures minimum	2000 mg/j (2 g/jour)

Personnes âgées

L'expérience clinique indique que la posologie recommandée chez les adultes est généralement adéquate. Toutefois, il convient de tenir compte des facteurs de risques concomitants, dont certains surviennent plus souvent chez les sujets âgés, et qui nécessitent une adaptation de la posologie.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles avec un verre d'eau.

Durée de traitement

Une utilisation fréquente ou prolongée sans surveillance médicale est déconseillée.

Si les symptômes persistent au-delà de 5 jours en cas de douleur ou de 3 jours en cas de fièvre, si les symptômes s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, le traitement doit être

réévalué.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au paracétamol 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

En raison de la dose unitaire de paracétamol par gélule (1000 mg soit 1 g), cette présentation n'est pas adaptée aux enfants de moins de 50 kg.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre d'autres médicaments contenant du paracétamol. La prise de plusieurs doses en une administration peut gravement endommager le foie ; le cas échéant, le patient doit immédiatement appeler un médecin.

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.

En cas d'hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Précautions d'emploi

Le paracétamol doit être administré avec précaution dans les situations suivantes (voir rubrique 4.2) :

- Adulte de poids inférieur à 50 kg,
- Insuffisance hépatique légère à modérée,
- Alcoolisme chronique et sevrage récent,
- Insuffisance rénale,
- Syndrome de Gilbert,
- Traitement concomitant avec des médicaments affectant la fonction hépatique (ex : médicaments potentiellement hépatotoxiques, médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate, rifampicine),
- Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- Déshydratation,
- En cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie),
- Personnes âgées.

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de prise au long cours, de fortes doses, ou d'utilisation incorrecte d'analgésiques chez des patients atteints de céphalées chroniques, des céphalées peuvent apparaître ou s'aggraver ; elles ne doivent pas être traitées par des doses plus élevées de ce médicament. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue sur avis médical.

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 utilisant des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E122) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ 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).

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 administration, le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel. Aux 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

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

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante :

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)
- Très rare (< 1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Affections du système immunitaire

- Rares : réactions d'hypersensibilité.
- Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (incluant l'hypotension), choc anaphylactique, angio?dème (?dème de Quincke).

Leur survenue impose l'arrêt immédiat et définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquence indéterminée : bronchospasme (des cas de bronchospasme ont été identifiés avec le paracétamol, majoritairement chez des patients asthmatiques sensibles à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

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

Affections gastro-intestinales

- Fréquence indéterminée : diarrhées, douleurs abdominales.

Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : enzymes hépatiques augmentées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Rares : érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt immédiat et définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

- Rare : purpura. La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le médicament pourra être réintroduit uniquement sur avis médical.

- Très rares : réactions cutanées graves. Leur survenue impose l'arrêt immédiat et définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) 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 malnutrition chronique (voir rubrique 4.2), jeûne , amaigrissement récent, cholémie familiale (syndrome de Gilbert) ainsi que les patients recevant des médicaments inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

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

Un surdosage peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une greffe hépatique, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

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

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

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

Conduite d'urgence

- Arrêt du traitement.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier, pour des soins médicaux d'urgence, malgré l'absence de symptômes précoces significatifs.

- Evacuation rapide du produit ingéré, par aspiration et lavage gastrique de préférence dans les 4 heures qui suivent l'ingestion.

- Prélèvement sanguin pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. La concentration plasmatique du paracétamol doit être mesurée au minimum 4 heures après l'ingestion (un dosage réalisé plus tôt n'est pas fiable).

- 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 moins efficace, un effet protecteur de l'antidote peut être obtenu jusqu'à 48 heures post-ingestion. Dans ce cas, l'antidote doit être administré plus longtemps.

- 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 reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

- La prise d'autres mesures dépendra de la gravité, de la nature et de l'évolution des symptômes cliniques de l'intoxication au paracétamol et devra suivre les protocoles standards de soins intensifs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES et ANTIPYRETIQUES-ANILIDES.

Code ATC : **N02BE01.**

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 en moyenne 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 P450, 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.

Variations physiopathologiques

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Insuffisance hépatique : en cas d'insuffisance hépatique, le métabolisme du paracétamol est altéré avec en conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques de paracétamol et un allongement de la demi-vie d'élimination (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (voir rubrique 4.2).

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

Povidone, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol 6000.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, azorubine (E122), jaune de quinoleine (E104), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
80 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 34009 415 339 6 9 : 8 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 580 438 7 1 : 80 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 579 380 9 3 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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.