

Gamme DOLIPRANE® Pédiatrie

**(DOLIPRANE® 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg poudre pour solution buvable en sachet-dose ;
DOLIPRANE® 100 mg sécable, 150 mg, 200 mg, 300 mg suppositoire ;
DOLIPRANE® 2,4% sans sucre, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol)**

Paracétamol

DENOMINATION

DOLIPRANE® 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose.
DOLIPRANE® 100 mg sécable, 150 mg, 200 mg, 300 mg, suppositoire.
DOLIPRANE® 2,4 % sans sucre, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doliprane® 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose:

Paracétamol : 100, 150, 200 ou 300 mg.

Excipients : benzoate de sodium, povidone K30, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane, saccharose, arôme orange (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange).

Teneur en saccharose : 0,27 g/sachet 100 mg, 0,4 g/sachet 150 mg, 0,54 g/sachet 200 mg, 0,8 g/sachet 300 mg

Doliprane® 100 mg sécable, 150 mg, 200 mg, 300 mg, suppositoire : Paracétamol : 100, 150, 200 ou 300 mg.

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides.

Doliprane® 2,4 % sans sucre, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol:

Paracétamol 2,4 g/100 ml.

Excipients : acide malique, gomme xanthane, maltitol liquide (LYCASIN), sorbitol à 70 pour cent non cristallisable, sorbitol, acide citrique anhydre, hydroxybenzoate d'éthyle, de méthyle, et de propyle (NIPASEPT), azorubine, arôme fraise (butyrate d'éthyle, cis 3 hexanyl, cis 7 hexenol, propylèneglycol, alcool benzylique, decalactone, vanilline), eau purifiée.

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable, suppositoire, suspension buvable.

DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques :

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

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.

Poudre pour solution buvable :

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.

Doliprane 100 mg : Enfants de 6 à 20 kg (environ 3 mois à 7 ans) :

- de 6 à 8 kg (environ 3 à 9 mois) : 1 sachet à 100 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour

- de 9 à 10 kg (environ 9 à 18 mois) : 1 sachet à 100 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour

- de 11 à 16 kg (environ 18 mois à 5 ans) : 2 sachets à 100 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour

- de 17 à 20 kg (environ 4 à 7 ans) : 2 sachets à 100 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets par jour.

CTJ : 0.11 Euros/unité de prise hors honoraire de dispensation.

Doliprane 150 mg : Enfants de 8 à 30 kg (environ de 6 mois à 11 ans) :

- de 8 à 12 kg (environ 6 à 24 mois) : 1 sachet à 150 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de

6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour

- de 13 à 15 kg (environ 2 à 5 ans) : 1 sachet à 150 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour

- de 16 à 24 kg (environ 4 à 9 ans) : 2 sachets à 150 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour

- de 25 à 30 kg (environ 8 à 11 ans) : 2 sachets à 150 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets par jour.

CTJ : 0.11 Euros/unité de prise hors honoraire de dispensation.

Doliprane 200 mg : Enfants de 11 à 38 kg (environ de 18 mois à 13 ans) :

- de 11 à 16 kg (environ 18 mois à 5 ans) : 1 sachet à 200 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour

- de 17 à 20 kg (environ 4 à 7 ans) : 1 sachet à 200 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour

- de 21 à 25 kg (environ 6 à 10 ans) : 2 sachets à 200 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour

- de 26 à 38 kg (environ 8 à 13 ans) : 2 sachets à 200 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser les 12 sachets par jour.

CTJ : 0.11 Euros/unité de prise hors honoraire de dispensation.

Doliprane 300 mg : Enfants de 16 à 48 kg (environ de 4 à 15 ans) :

- de 16 à 24 kg (environ 4 à 9 ans) : 1 sachet à 300 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour

- de 25 à 30 kg (environ de 8 à 11 ans) : 1 sachet à 300 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour

- de 31 à 48 kg (environ 10 à 15 ans) : 2 sachets à 300 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour.

CTJ : 0.11 Euros/unité de prise hors honoraire de dispensation.

Suppositoire :

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

Risque de toxicité locale : l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour,

et le traitement par voie rectale doit être le plus court possible. En cas de diarrhée, l'administration du suppositoire n'est pas recommandée.

De 3 à 4 kg (environ de la naissance à 1 mois) : un demi-suppositoire à 100 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 demi-suppositoires par jour.

De 5 à 8 kg (environ de 2 à 9 mois) : 1 suppositoire à 100 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour.

De 8 à 12 kg (environ de 6 à 24 mois) : 1 suppositoire à 150 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour.

De 12 à 16 kg (environ de 2 à 5 ans) : 1 suppositoire à 200 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour.

De 15 à 24 kg (environ de 4 à 9 ans) : 1 suppositoire à 300 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour.

CTJ : 0,13 Euros/unité de prise hors honoraire de dispensation.

Suspension buvable :

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

De 3 à 26 kg (environ de la naissance à 9 ans). La seringue pour administration orale, graduée par demi-kg, permet d'administrer 15 mg/kg par prise. La dose à administrer pour une prise est donc obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant. Cette dose peut être renouvelée si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 prises par jour.

Exemples :

Pour un enfant de 3,5 kg, la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 3,5 kg.

Pour un enfant de 13 kg, la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 13 kg.

Pour un enfant de 15 kg, la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 10 kg et une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 5 kg. Pour

information, une graduation kg correspond à 0,625 ml de suspension. La graduation maximale de « 13 kg » correspond à 8,13 ml de suspension soit environ 195 mg de paracétamol.

- **Doses maximales recommandées** : voir « Mises en garde ».

- **Mode d'administration** :

Poudre pour solution buvable : 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 fruits).

Suppositoire : voie rectale.

Suspension buvable : voie orale. La suspension peut être bue pure ou diluée dans une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

- **Fréquence d'administration** : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleurs ou de fièvre : chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures. Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

- **Insuffisance rénale** : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Autres situations cliniques :

La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes : adultes de poids < 50 kg, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, alcoolisme chronique, déshydratation, 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

Contre-indications :

Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Suppositoire : antécédent récent de rectites, d'anites ou de rectorragies.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Mises en garde :

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments et 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 "Surdosage").

Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour (voir rubrique "Surdosage").

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique "Surdosage"). Suppositoire : risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé, et la posologie forte. En conséquence, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible.

Précautions d'emploi :

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

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes : adultes de poids < 50 kg, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir aussi rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »)), alcoolisme chronique, déshydratation, 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestase familiale (maladie de Gilbert).

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.

Chez l'enfant la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

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.

Poudre pour solution buvable : ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol/sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».

Suppositoire : non adapté, en cas de diarrhée.

Suspension buvable : ce médicament contient du sorbitol et du maltitol liquide. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 122 Azorubine) et de l'hydroxybenzoate d'éthyle, de méthyle et de propyle (NIPASEPT) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anticoagulants oraux (warfarine et autres anti-vitamines 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 (4 g/jour) 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.

+ 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 anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne 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.

+ Suspension buvable : Cationrésine sulfosodique (polystyrène sulfarate de sodium) : avec la résine administrée par voie orale et rectale : risque de nécrose colique, éventuellement retardées.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase 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.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement :

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables :

Affections du système immunitaire :

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

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

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

• Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose

• 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 « Précautions d'emploi »)

Suppositoire : irritation rectale et anale.

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.ansm.sante.fr.

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 malnutrition chronique. 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 cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et un décès.

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 entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë.

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.

Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.

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.

Traitement symptomatique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES:

AUTRES ANALGESIQUES ET ANTI-PYRETIQUES-ANILIDES Code ATC : N02BE01 - N : Système nerveux central.

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

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption :

Poudre pour solution buvable et suspension buvable : 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.

Suppositoire : par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures après administration

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

Métabolisme : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjuguaison et la sulfoconjuguaison. 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

Élimination : l'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

Poudre pour solution buvable et suspension buvable : la demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Suppositoire : la demi-vie d'élimination plasmatique est de 4 à 5 heures.

Variations physiopathologiques :

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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES Durée de conservation :

Poudre pour solution buvable : 2 ans.

Suppositoire : 3 ans. Suspension buvable : 3 ans.

Précautions particulières de conservation :

Suppositoire et suspension buvable : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Poudre pour solution buvable : pas de précautions particulières de conservation.

Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation :

Suspension buvable : pour ouvrir le flacon, il faut tourner le bouchon sécurité-enfant en appuyant. Le flacon doit être refermé après chaque utilisation. L'usage de la mesurette est strictement réservé à l'administration de cette suspension pédiatrique de paracétamol. La mesurette doit être rincée après chaque utilisation. Il ne faut pas la laisser tremper dans le flacon.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX Sachets-dose (boîte de 12) :

100 mg : 349 983-3 ou 34009 3499833 1 - Prix : 1,37 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65% - Coll.

150 mg : 349 987-9 ou 34009 3499879 9 - Prix : 1,37 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65% - Coll.

200 mg : 349 991-6 ou 34009 3499916 1 - Prix : 1,37 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65% - Coll.

300 mg : 349 994-5 ou 34009 3499945 1 - Prix : 1,37 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65% - Coll.

Suppositoires (boîte de 10 sous plaquette thermoformée) :

100 mg sécable : 348 091-1 - Prix : 1,26 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remboursé Séc. Soc. à 65% - Coll.

150 mg : 348 094-0 - Prix : 1,26 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65% - Coll.

200 mg : 348 098-6 - Prix : 1,26 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65% - Coll.

300 mg : 348 101-7 - Prix : 1,26 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65% - Coll.

Suspension buvable (100 ml en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale graduée (polyéthylène) + bouchon sécurité-enfant) :

346 154-6 - Prix : 1,32€ (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65 % - Coll.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

EXPLOITANT

Sanofi-aventis France

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

Tel : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION :

Juillet 2015/V2.

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site sanofi.fr

MENTIONS LEGALES COMPLETES

Gamme DOLIPRANE® 500 mg (comprimé, comprimé effervescent, gélule et poudre pour solution buvable en sachet-dose)

Paracétamol

DENOMINATION

DOLIPRANE® 500 mg en comprimé, comprimé effervescent, gélule et poudre pour solution buvable en sachet-dose.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doliprane® 500 mg, comprimé : Paracétamol 500 mg.

Excipients : lactose, amidon de blé, amidon prégélatinisé, talc, carboxyméthylamidon, stéarate de magnésium.

Doliprane® 500 mg, comprimé effervescent : Paracétamol 500 mg.

Excipients : acide citrique, mannitol, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, L-leucine.

Doliprane® 500 mg, gélule : Paracétamol 500 mg.

Excipients : amidon de riz, distéarate de glycérol, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer rouge (E172), bleu patenté V (E131).

Doliprane® 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose : Paracétamol 500 mg. Excipients : benzoate de sodium, povidone, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane (E171), saccharose, arôme orange en poudre (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange).
Teneur en saccharose : 1,34 g par sachet.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé, comprimé effervescent, gélule, poudre pour solution buvable en sachet-dose.

DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques :

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

Posologie et mode d'administration : Mode d'administration :

Voie orale.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

Comprimé/Gélule : Les comprimés/gélules sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple : eau, lait, jus de fruit).

Comprimé effervescent : Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Poudre pour solution buvable : 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 fruits). Remuer et boire immédiatement après.

Posologie :

Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans). 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 **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 unité à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 unités par jour**.

- Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 unité à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 unités par jour**.

- Pour **les adultes** et les enfants dont le poids est **supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 unités à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 unités par jour**. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 unités** par jour.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

CTJ : 0,07 à 0,54 Euros/unité de prise hors honoraire de dispensation (comprimé, gélule, comprimé effervescent).

CTJ : 0,09 à 0,72 Euros/unité de prise hors honoraire de dispensation (poudre pour solution buvable).

Doses maximales recommandées :

Voir « Mises en garde ».

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**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.

Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose totale de paracétamol ne devra pas excéder 3 g par jour, soit **6 unités** (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Autres situations cliniques :

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

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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).

Contre-indications :

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Comprimé : Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Mises en garde :

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 « Surdosage »).

- Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique « Surdosage »).

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

Précautions d'emploi :

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

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir aussi rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »)),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

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.

Chez l'enfant la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

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.

Comprimé : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.

Comprimé effervescent : ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 408 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Poudre pour solution buvable : ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par sachet, c'est-à-dire sans sodium.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

+ Anticoagulants oraux (warfarine et autres anti-vitamines 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 (4 g/j) 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.

+ 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 anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne 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 au glucose oxydase-péroxydase 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.

Grossesse et allaitement :**Grossesse :**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables :☐ **Affections du système immunitaire :**

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

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

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

☐ **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose.

☐ **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 « Précautions d'emploi »).

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.ansm.sante.fr.

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 malnutrition chronique. 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 cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et un décès.

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 entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë.

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.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- 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.
- Traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques :

AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES-ANILIDES Code ATC : N02BE01 - N : Système nerveux central.

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

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.

- **Métabolisme** : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison 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 glycuconjuguée (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 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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES Durée de conservation :

Comprimé, comprimé effervescent, gélule : 3 ans.

Poudre pour solution buvable : 2 ans.

Précautions particulières de conservation :

Comprimé effervescent : A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Comprimé, gélule, poudre pour solution buvable : Pas de précautions particulières de conservation.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

Comprimé :

323 201-8 ou 34009 3232018 9 : Boîte de 16 sous plaquette thermoformée. Prix : 1,08 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) – Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

554 733-5 ou 34009 5547335 0 : Boîte de 100 sous plaquette thermoformée. Collectivités.

Comprimé effervescent :

330 719-9 ou 34009 3307199 8 : Boîte de 16 (2 tubes de 8). Prix : 1,08 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

Gélule :

345 077-8 ou 34009 3450778 6 : Boîte de 16 sous plaquette thermoformée. Prix : 1 ,08 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation)- Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

560 826-1 ou 34009 5608261 2 : Boîte de 100 sous plaquette thermoformée. Collectivités.

Poudre pour solution buvable :

323 315-3 ou 34009 3233153 6 : Boîte de 12 sachets. Prix : 1 ,08 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation)- Remboursé Sécurité Sociale

65% - Collectivités.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

EXPLOITANT

sanofi-aventis France

82 avenue Raspail - 94250 Gentilly

Tel : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION

Juillet 2015_ V2

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site sanofi.fr.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

DOLIPRANEORODOZ 500 mg, comprimé orodispersible

Paracétamol

DENOMINATION

DOLIPRANEORODOZ 500 mg, comprimé orodispersible

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol 500,00 mg
Pour un comprimé orodispersible.

Excipients : éthylcellulose, glycine BN 500, crospovidone, talc, povidone K 30, arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, huile essentielle de menthe crépue, menthol, maltodextrine, sorbitol, gomme arabique), acide citrique anhydre, silice colloïdale anhydre, chlorure de sodium, stéarate de magnésium, acésulfame de potassium, aspartam.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques :

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou fièvres telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit à partir d'environ 8 ans).

Posologie et mode d'administration :

Mode d'administration :

Voie orale.

Laisser fondre le comprimé dans la bouche sans le croquer. Si besoin, boire un verre d'eau après la prise du comprimé.

OU

Disperser le comprimé dans un demi-verre d'eau en agitant, boire immédiatement après.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route. Utiliser une autre forme.

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 27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.

- **Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 unité à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

- **Chez les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans), la posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés par jour**. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés par jour**.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées :

Voir « Mises en garde ».

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**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.

Chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

I

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit **6 comprimés**.

Autres situations cliniques :

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

- adultes de poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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).

Contre-indications :

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse route
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Mises en garde :

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 « Surdosage »).
- Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique « Surdosage »).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (ou 23 mg) par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium ».

Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol (ou 39 mg) par comprimé, c'est-à-dire « sans potassium ».

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.

Précautions d'emploi :

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

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.

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») :

- adulte de poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min (voir aussi rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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).

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.
 Chez l'enfant la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anticoagulants oraux (warfarine et autres anti-vitamines 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 (4 g/j) 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.

+ 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 anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne 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 au glucose oxydase-péroxydase 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.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

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

Sans objet.

Effets indésirables :

☐ **Affections du système immunitaire :**

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

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

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

❑ **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose.

❑ **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 « Précautions d'emploi »).

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.ansm.sante.fr.

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 malnutrition chronique. 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 cytololyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et un décès.

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 entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë.

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.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- 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.
- Traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques :

AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES

Code ATC : N02BE01 - N : Système nerveux central.

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

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.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison 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.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminée sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Données de sécurité précliniques : Sans objet.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Précautions particulières de conservation :

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

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

352 120-2 : 12 comprimés sous plaquette thermoformée (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium)
Agrée Coll. – Non remb. Séc. Soc.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

EXPLOITANT

sanofi-aventis France

82 avenue Raspail – 94250 Gentilly

Tel : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION

Août 2015/V1

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site sanofi.fr.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

Gamme DOLIPRANE® 1000 mg

(comprimé, comprimé effervescent sécable, gélule, poudre pour solution buvable en sachet-dose et suppositoire)

Paracétamol

DENOMINATION

DOLIPRANE® 1000 mg en comprimé, comprimé effervescent sécable, gélule, poudre pour solution buvable en sachet-dose et suppositoire.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol : 1000 mg

Excipients

Doliprane® 1000 mg, comprimé : povidone, amidon pré-gélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium.

Doliprane® 1000 mg, comprimé effervescent sécable : acide citrique anhydre, mannitol, saccharine sodique, laurilsulfate de sodium, povidone K90, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, leucine, arôme orange (huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, aldéhyde acétique, butyrate d'éthyle, citral, aldéhyde C6, linalol, terpinéol, acétate d'éthyle, butylhydroxyanisole, gomme arabique, maltodextrine).

Teneur en sodium : 408 mg par comprimé.

Doliprane® 1000 mg, gélule : povidone, amidon pré-gélatinisé, 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).

Doliprane® 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose : benzoate de sodium, povidone K30, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane, saccharose, arôme orange (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange).

Teneur en saccharose : 2,68 g par sachet.

Doliprane® Adultes 1000 mg, suppositoire : glycérides hémi-synthétiques solides (Witepsol).

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé, comprimé effervescent sécable, gélule, poudre pour solution buvable, suppositoire.

DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques :

Comprimé, comprimé effervescent sécable, gélule, poudre pour solution buvable :

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

Suppositoire :

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

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

- **Attention : cette présentation contient 1000 mg de paracétamol par unité : ne pas prendre 2 unités à la fois.**
- Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans).
- Posologie unitaire usuelle :

Comprimé, gélule : 1 unité à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum.

Comprimé : CTJ : 0,14 à 0,54 Euros/unité de prise (hors honoraire de dispensation).

Gélule : CTJ : 0,14 à 0,54 Euros/unité de prise (hors honoraire de dispensation)

Comprimé effervescent sécable : un demi à 1 comprimé à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum.

CTJ : 0,14 à 0,54 Euros/unité de prise (hors honoraire de dispensation)

Poudre pour solution buvable : 1 sachet à 1000 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

CTJ : 0,14 à 0,54 Euros /unité de prise (hors honoraire de dispensation)

Suppositoires : 1 suppositoire à 1000 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de diarrhées, l'administration du suppositoire n'est pas recommandée.

CTJ : 0,13 Euros /unité de prise (hors honoraire de dispensation)

- Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 unités par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 unités par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises

- Doses maximales recommandées : voir « Mises en garde ».

Mode d'administration :

Comprimé, gélule : voie orale. A avaler tel quel avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

Comprimé effervescent sécable : voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. Boire immédiatement après.

Poudre pour solution buvable : 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 fruits). Remuer et boire immédiatement après.

Suppositoires : voie rectale.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre 2 prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose totale de paracétamol ne devra pas excéder 3 g par jour soit 3 unités (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Autres situations cliniques :

La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes : poids < 50 kg, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, alcoolisme chronique, déshydratation, 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

Durée d'administration :

L'administration par voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres composants.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- **Suppositoires** : antécédent récent de rectite, d'anite ou de rectorragie.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Mises en garde :

- En raison de la dose unitaire par unité (1000 mg), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.
 - Pour éviter un risque de surdosage : vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments et respecter les doses maximales recommandées.
 - Dose maximale recommandée chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg (environ 15 ans) : il n'est généralement pas nécessaire de dépasser la dose de 3 g de paracétamol par jour chez l'adulte, soit 3 unités.
- Cependant, en cas de nécessité (douleurs plus intenses ou non complètement contrôlées par 3 g par jour), la dose totale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 unités) par jour, en respectant un intervalle de 4 heures entre les prises.
- LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

Précautions d'emploi

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (voir rubrique « Effets indésirables »). Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») :

- poids < 50 kg,
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir aussi rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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).

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.

Chez l'enfant la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

- **Comprimé effervescent sécable** : Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 408 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- **Gélule** : contient un agent colorant azoïque (E122) et peut provoquer des réactions allergiques.
- **Poudre pour solution buvable** : Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».
- **Suppositoire** : risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie est forte. En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.

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 (4 g/j) 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.

+ 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 entraîne 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-péroxydase 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.

Grossesse et allaitement

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement :

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables :

- Affections du système immunitaire :

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

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

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

- Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose.

- 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 « Précautions d'emploi »)

Suppositoires : irritation rectale et anale.

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.ansm.sante.fr.

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 malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

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

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et un décès. 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 entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë.

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. Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de 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.

Traitement symptomatique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

AUTRES ANALGESIQUES ET ANTI-PYRETIQUES-ANILIDES.

Code ATC : N02BE01 - N : Système nerveux central.

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

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 pour le comprimé, le sachet et la gélule et en médiane 15 minutes pour le comprimé effervescent. Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration.

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.

Métabolisme : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaion et la sulfoconjugaion. 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 conjugaion 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 administrée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures pour la voie orale et 4 à 5 heures pour la voie rectale.

Variations physiopathologiques :

- 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 conjugaion n'est pas modifiée.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation :

Comprimé, comprimé effervescent sécable : 3 ans.

Gélule : 3 ans.

Poudre pour solution buvable et suppositoire : 2 ans.

Précautions particulières de conservation :

Comprimé et poudre pour solution buvable : pas de précautions particulières de conservation.

Comprimé effervescent sécable : Tube : conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité. Film thermosoudé : pas de précautions particulières de conservation. **Gélule** : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Suppositoire : à conserver à l'abri de la chaleur.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

Comprimé :

3400935955838 ou 359 558-3 : Boîte de 8 sous plaquette thermoformée. Prix : 1,08 Euros (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

3400956369553 ou 563 695-5 : Boîte de 100 sous plaquette thermoformée. Collectivités.

Comprimé effervescent sécable :

3400935294227 ou 352 942-2 : Tube de 8. Prix : 1,08 Euros (en PPTTC hors honoraire de dispensation)- Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

3400956329922 ou 563 299-2 : Boîte de 100 sous film thermosoudé prédécoupé. Collectivités.

Gélule :

3400941533969 ou 415 339-6 : Boîte de 8 sous plaquette thermoformée. Prix : 1,08 Euros (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

Poudre pour solution buvable :

3400936246980 ou 362 469-8 : Boîte de 8 sachets. Prix : 1,08 Euros (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

Suppositoire :

3400933047467 ou 330 474-6 : Boîte de 8 sous film thermosoudé. Prix : 1,41 Euros (en PPTTC hors honoraire de dispensation)- Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

EXPLOITANT

sanofi-aventis France

82 avenue Raspail - 94250 Gentilly

Tel : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION

Juillet 2015_V2

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site www.sanofi.fr.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

Paracétamol/Phosphate de codéine hémihydraté

DENOMINATION

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol 400,00 mg
Phosphate de codéine hémihydraté 20,00 mg
quantité correspondant à codéine base 15,62 mg
pour un comprimé sécable.

Excipients : gélatine, acide stéarique, amidon de pomme de terre, povidone, crospovidone.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

La posologie est de 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleurs intenses **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut-être augmentée jusqu'à 4 g de paracétamol par jour (soit 8 comprimés par jour). Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.

Doses maximales recommandées : voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur.

Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures.

Sujet âgé:

La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol, en conséquence :

- l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures.
- Une réduction de la dose sera envisagée

La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour soit 6 unités.

Autres situations cliniques

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

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,

- déshydratation,
- 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert).

Enfants âgés de moins de 12 ans

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine. (voir rubriques Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

CTJ : 0,11 à 0,86 euros/unité de prise (hors honoraire de dispensation)

Mode d'administration :

Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

Contre-indications :

- Enfant de moins de 15 ans.

LIEE AU PARACETAMOL

- Hypersensibilité au paracétamol, à l'un des constituants de ce médicament,
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

LIEE A LA CODEINE

- Hypersensibilité à la codéine ou aux autres constituants
- Insuffisance respiratoire quelle que soit son degré, en raison de l'effet déprimeur de la codeine sur les centres respiratoires,
- Asthme,
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique « Grossesse et allaitement »)
- Chez tous les patients de 0 à 18 ans après amygdalotomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil en raison de l'augmentation du risque d'effet indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Mises en garde spéciales

LIEES A L'ASSOCIATION

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

LIEES AU PARACETAMOL

Ce médicament contient du paracétamol, 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 (voir rubrique « Surdosage »)

Chez l'adulte de plus de 50 kg à partir de 15 ans, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

LIEES A LA CODEINE

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine (son métabolite actif) par l'enzyme hépatique CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7% de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients

transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3.4% à 6.5%
Asiatiques	1.2% à 2%
Caucasiens	3.6% à 6.5%
Grecs	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1% à 2%

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (voir rubrique Contre-indication). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

Précautions d'emploi

LIEES A L'ASSOCIATION

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

LIEES AU PARACETAMOL

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (voir rubrique « Effets indésirables »)

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »):

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir aussi rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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 polyopathologie, hépatite chronique virale et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

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.

Chez l'enfant la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

LIEES A LA CODEINE

En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension. Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.

En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé: Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée chez l'adulte, et l'augmenter éventuellement par la suite en fonction de la tolérance et des besoins.

Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions :

LIEES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines 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 (4 g/j) 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.

- 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 anti-épileptiques (tels que le phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne 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.

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

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.

LIEES A LA CODEINE

Associations déconseillées

- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

- Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

- Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte

- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone.

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

- **Médicaments sédatifs: Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H₁ sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.**

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse si besoin, mais son utilisation chronique doit être évitée.

En cas d'administration pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament. La codéine peut être à l'origine de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Par mesure de précaution, Codoliprane devrait être évité durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse et pendant l'accouchement.

DONNEES CONCERNANT LE PARACETAMOL

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol.

DONNEES CONCERNANT LA CODEINE

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Allaitement :

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La codéine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement (voir rubrique « Contre-indications »).

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant qui peuvent être fatals.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

Effets indésirables :

LIES AU PARACETAMOL

- Affections du système immunitaire :

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

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

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

- Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose.

- 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

LIES A LA CODEINE

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et plus modérés. Possibilité de:

- sédation, euphorie, dysphorie,
- myosis, rétention urinaire,
- réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
- constipation, nausées, vomissements,
- somnolence, états vertigineux,
- bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique "Contre-indications"),
- syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés
- pancréatite : de très rares cas de pancréatites ont été signalés.

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

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.ansm.sante.fr.

Surdosage :

SYMPTOMES DE SURDOSAGE AU PARACETAMOL

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 malnutrition chronique. 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'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie un coma et un décès.

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 entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë.

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,
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique,
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure,
- Traitement symptomatique.

SYMPTOMES DE SURDOSAGE EN CODEINE

Signes chez l'adulte

Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, oedème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique)

Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération: "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence

- Assistance respiratoire,
- Administration de naloxone.

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique: ANTALGIQUE PERIPHERIQUE / ANALGESIQUE OPIOIDE

Code ATC: N02BE51

N: système nerveux central

- Paracétamol: antalgique périphérique - antipyrétique.
- Phosphate de codéine: antalgique central.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives. L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

Propriétés pharmacocinétiques :

Le paracétamol et la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

LIEES AU PARACETAMOL

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.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison 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 détecté 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 glycoconjuguée (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 sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé: la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

LIEES A LA CODEINE

Absorption

La codéine est absorbée assez rapidement au niveau intestinal.

Distribution

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 minutes.

Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).

Métabolisme/Élimination

La codéine et ses sels sont métabolisés au niveau du foie et sont excrétés par voie urinaire sous forme inactive composée essentiellement de dérivés glycoconjugués. Ils ont peu d'affinité pour les récepteurs opioïdes.

La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent :

- l'O-demethylation entraînant la formation de morphine,
- la N-demethylation entraînant la formation de norcodéine,
- ces 2 voies aboutissant à la formation de normorphine.

La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glycoconjugués.

La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84.4 +/-15.9%).

La O-demethylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isozyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine.

Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents.

La codéine et ses sels traversent le placenta et diffusent dans le lait maternel.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation :

2 ans.

Précautions particulières de conservation :

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

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

332 207-5 : 16 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – 1,71€ (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc. 65% - Coll.

560 928-9 : 100 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – Non remb. – Coll.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

EXPLOITANT
SANOFI-AVENTIS FRANCE

82, avenue Raspail

94250 Gentilly 10

www.sanofi.fr

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62.

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION

Juillet 2015/V2.

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site www.sanofi.fr.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé

Paracétamol / Phosphate de codéine hémihydraté

DENOMINATION

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol500,00 mg

Phosphate de codéine hémihydraté.....30,00 mg

Pour un comprimé.

Excipients cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (maïs), croscarmellose sodique, povidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc cassé, rond et biconvexe.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

Adulte à partir de 15 ans:

La posologie est de 1 comprimé, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleurs intenses **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut-être augmentée jusqu'à 8 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.

Doses maximales recommandées: voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur.

Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures.

Sujet âgé:

La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol, en conséquence :

- l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures.
- Une réduction de la dose sera envisagée

La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour soit 6 unités.

Autres situations cliniques

La dose journalière efficace de paracétamol la plus faible doit être envisagée, sans excéder

60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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).

Enfants âgés de moins de 12 ans

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

CTJ : 0,11 à 0,86 euros/unité de prise hors honoraire de dispensation

Mode d'administration :

Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

Contre-indications :

Enfant de moins de 15 ans.

LIEES AU PARACETAMOL

- hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants,

- insuffisance hépatocellulaire sévère.

LIEES A LA CODEINE

- hypersensibilité à la codéine ou aux autres constituants,
- insuffisance respiratoire quelle que soit son degré, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires,
- asthme,
- au cours de l'allaitement (voir rubrique « Grossesse et allaitement »),
- chez tous les patients de 0 à 18 ans après amygdalectomie et /ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil en raison de l'augmentation du risque d'effet indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »),
- chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Mises en garde spéciales

LIEES A L'ASSOCIATION

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine/paracétamol.

LIEES AU PARACETAMOL

Ce médicament contient du paracétamol, 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 (voir rubrique « Surdosage ») :

Chez l'adulte de plus de 50 kg à partir de 15 ans, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

LIEES A LA CODEINE

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine (son métabolite actif) par l'enzyme hépatique CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7% de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3.4% à 6.5%
Asiatiques	1.2% à 2%
Caucasiens	3.6% à 6.5%
Grecs	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1% à 2%

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (voir rubrique « Contre-indications »). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

Précautions d'emploi

LIEES A L'ASSOCIATION

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

LIEES AU PARACETAMOL

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (voir rubrique « Effets indésirables »).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »):

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir aussi rubrique Propriétés pharmacocinétiques »)),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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).

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.

Chez l'enfant la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

LIEES A LA CODEINE

- en cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension,
- chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi,
- en cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé:

Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée chez l'adulte, et l'augmenter éventuellement par la suite en fonction de la tolérance et des besoins.

Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions :

LIEES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines 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 (4 g/j) 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.

+ 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 anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne 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-péroxydase 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.

LIEES A LA CODEINE

Associations déconseillées

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine,

pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone.

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

- + **Médicaments sédatifs:** Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H₁ sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse si besoin, mais son utilisation chronique doit être évitée.

En cas d'administration pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament. La codéine peut être à l'origine de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Par mesure de précaution, Codoliprane devrait être évité durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse et pendant l'accouchement.

DONNEES CONCERNANT LE PARACETAMOL

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

DONNEES CONCERNANT LA CODEINE

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

Allaitement :

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La codéine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement (voir rubrique « Contre-indications »).

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant qui peuvent être fatals.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

Effets indésirables :

LIES AU PARACETAMOL

• Affections du système immunitaire :

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

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

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

• Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose.

• 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 « Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi »).

LIES A LA CODEINE

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et plus modérés.

Possibilité de:

- sédation, euphorie, dysphorie,
- myosis, rétention urinaire,
- réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
- constipation, nausées, vomissements,
- somnolence, états vertigineux,
- bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique « Contre-indications »),

- syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés
- pancréatite : de très rares cas de pancréatites ont été signalés.

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

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.ansm.sante.fr.

Surdosage :

SYMPTOMES DE SURDOSAGE AU PARACETAMOL

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 malnutrition chronique. 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 provoque une cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie un coma et un décès.

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 entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë.

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
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique,
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure,
- Traitement symptomatique.

SYMPTOMES DE SURDOSAGE EN CODEINE

Signes chez l'adulte

Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique)

Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération: "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence

- Assistance respiratoire,
- Administration de naloxone.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique: ANTALGIQUE PERIPHERIQUE / ANALGESIQUE OPIOIDE

Code ATC: N02BE51

N: système nerveux central

- Paracétamol : antalgique périphérique - antipyrétique.
- Phosphate de codéine : antalgique central.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

Propriétés pharmacocinétiques :

Le paracétamol et la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

LIEES AU PARACETAMOL

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.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaion et la sulfoconjugaion. 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 détecté 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 glycuconjuguée (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 sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- **Sujet âgé:** la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

LIEES A LA CODEINE

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70%. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures.

La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide.

Les voies mineures de métabolisation incluent :

- l'O-demethylation entraînant la formation de morphine,
- la N-demethylation entraînant la formation de norcodeine,
- ces 2 voies aboutissant à la formation de normorphine.

La morphine et la norcodeine sont ensuite transformées en dérivés glucuroconjugués.

La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84.4 +/-15.9%).

Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % de norcodéine, 50-70% de codéine. Près de 25 à 30% de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

La O-demethylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isozyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine.

Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents.

La codéine et ses sels traversent le placenta et diffusent dans le lait maternel.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation :

2 ans.

Précautions particulières de conservation :

Pas de précautions particulières de conservation.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium). Boîte de 16 ou 100 comprimés.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

275 623-9 ou 34009 275 623 9 6: plaquette(s) thermoformée(s) PVC-PVDC/Aluminium de 16 comprimés – Prix : 1,71 euros (en PPTTC hors honoraire de dispensation) – Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

584 629-1 ou 34009 584 629 1 7: plaquette(s) thermoformée(s) PVC-PVDC/Aluminium de 100 comprimés - Collectivités.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

EXPLOITANT

sanofi-aventis France.

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62.

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION

Juillet 2015/V2.

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site www.sanofi.fr.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Paracétamol / Phosphate de codéine hémihydraté

DENOMINATION

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol500 mg

Phosphate de codéine hémihydraté.....30 mg

Pour un comprimé effervescent sécable.

Excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, carbonate de sodium anhydre, benzoate de sodium, arôme naturel pamplemousse*, macrogol 6000, saccharine sodique, diméticone, docusate de sodium.

***Composition de l'arôme naturel pamplemousse:** huile essentielle de pamplemousse, jus de citrus concentrés (citron, orange, pulpe d'orange, pamplemousse), infusion de gentiane, cis-3-hexenol, éthyl

2-méthylbutyrate, gomme d'acacia, maltodextrine, hydroxyanisole butylé, eau.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent sécable.

Comprimé blanc, rond, plat avec chanfrein, avec une ligne de partage sur un côté.
Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

Chez l'adulte à partir de 15 ans :

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

Chez l'enfant de 12 à 15 ans :

Traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

RÉSERVÉ À L'ADULTE ET À L'ENFANT À PARTIR DE 12 ANS.

Population pédiatrique

Enfants âgés de 12 à 15 ans

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 durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Enfants âgés de moins de 12 ans

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Paracétamol

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.

Codéine

La codéine doit être utilisée à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible.

La dose par prise de codéine est en fonction du poids (0,5-1 mg/kg).

La dose quotidienne de codéine recommandée est d'environ 3 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises sans dépasser la dose quotidienne maximale de 240 mg.

Pour les enfants ayant un poids de 31 à 44 kg (environ de 12 à 14 ans), la posologie est de

1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**.

Pour les enfants ayant un poids de 45 à 50 kg (environ de 14 à 15 ans), la posologie est de

1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

Chez l'adulte

Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent, à renouveler si besoin au bout de

6 heures, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur intense **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés effervescents par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.

Doses maximales recommandées chez l'adulte et l'enfant : voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Sujet âgé: la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

CTJ : 0,11 à 0,86 euros/unité de prise (hors honoraire de dispensation).

Mode d'administration :

Voie orale. Les comprimés doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.

Fréquence d'administration :

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

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures et d'au moins 4 heures;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol, en conséquence:

- l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures,
- La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour soit 6 unités,
- une réduction de la dose sera envisagée, et une surveillance rapprochée de l'enfant sera mise en place.

Autres situations cliniques :

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

- Poids < 50 kg,
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- Alcoolisme chronique,
- Déshydratation,
- 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, cholestase familiale (maladie de Gilbert).

Contre-indications :

- Enfant de moins de 12 ans.

LIEES AU PARACETAMOL

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants;
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

LIEES A LA CODEINE

- Hypersensibilité à la codéine.
- Insuffisance respiratoire quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Asthme.
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique « Grossesse et allaitement »)
- Chez tous les patients de 0 à 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'effet indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Mises en garde spéciales

LIEES A L'ASSOCIATION

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

LIEES AU PARACETAMOL

Ce médicament contient du paracétamol, pour éviter un surdosage :

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

LIEES A LA CODEINE

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale.

La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant: avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine (son métabolite actif) par l'enzyme hépatique CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7% de la population caucasienne peut présenter ce déficit. Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de

développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

La prévalence estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-américains	3.4% à 6.5%
Asiatiques	1.2 à 2%
Caucasiens	3.6% à 6.5%
Grecs	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1% à 2%

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (voir rubrique Contre-indication). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant des éléments permettraient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

LIEES AUX EXCIPIENTS

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 410 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Doses maximales recommandées:

Paracétamol

- Chez l'enfant entre 31 et 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour.
- Chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR.

Codéine

- **La dose de codéine à ne pas dépasser chez l'enfant est de 1 mg/kg par prise et de 240 mg par jour.**

Précautions d'emploi

LIEES A L'ASSOCIATION

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

LIEES AU PARACETAMOL

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (voir rubrique « Effets indésirables »).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») :

- Poids < 50 kg,
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »)),
- Alcoolisme chronique,
- Déshydratation,
- 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

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.

Chez l'enfant la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

LIEES A LA CODEINE

- en cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension,

- chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.

En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé: diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins.

Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions :

LIEES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précaution d'emploi :

+ Anticoagulants oraux: warfarine et autres antivitamines 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 (4 g/j) 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.

+ 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 anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne 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.

LIEES A LA CODEINE

Associations déconseillées :

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte :

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Médicaments sédatifs: Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse si besoin, mais son utilisation chronique doit être évitée.

En cas d'administration pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament. La codéine peut être à l'origine de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Par mesure de précaution, Codoliprane devrait être évité durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse et pendant l'accouchement.

Données concernant le paracétamol

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol.

Données concernant la codéine

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Allaitement :

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La codéine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement (voir rubrique « Contre-indications »).

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant qui peuvent être fatals.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

Effets indésirables :

LIES AU PARACETAMOL

• Affections du système immunitaire :

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

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

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

• Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose

• 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 « Précautions d'emploi »).

LIES A LA CODEINE

• Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés.

Possibilité de:

- sédation, euphorie, dysphorie,

- myosis, rétention urinaire,
 - réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
 - constipation, nausées, vomissements,
 - somnolence, états vertigineux,
 - bronchospasme, dépression respiratoires
(voir rubrique « Contre-indications »),
 - syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés,
 - pancréatite : de très rares cas de pancréatites ont été signalés.
- Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

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.ansm.sante.fr.

Surdosage :

SYMPTOMES DE SURDOSAGE AU PARACETAMOL :

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 malnutrition chronique. 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 cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et un décès.

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 entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë.

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.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

SYMPTOMES DE SURDOSAGE EN CODEINE:

Signes chez l'adulte:

- Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant: (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique):

- Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération: "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence:

- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

ANTALGIQUE PERIPHERIQUE.

ANALGESIQUE OPIOIDE, Code ATC: N02BE51.

N: système nerveux central.

- Paracétamol: antalgique - antipyrétique.
- Phosphate de codéine: antalgique central.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est du à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps

Propriétés pharmacocinétiques :

Le paracétamol et la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

LIEES AU PARACETAMOL

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.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison 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.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein 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 d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

- 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.

LIEES A LA CODEINE

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures.

La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent :

- L'O-déméthylation entraînant la formation de morphine
- La N-déméthylation entraînant la formation de norcodéine
- Ces 2 voies aboutissent à la formation de normorphine.

La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glycuconjugués.

La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84.4 +/- 15.9%).

Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants: environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isozyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine.

Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation

3 ans.

Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

390 244-7 ou 34009 390 244 7 9: Boîte de 1 pilulier (PP) de 16 comprimés. – 1,71 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb.Séc.Soc.

65% - Coll.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

EXPLOITANT

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62.

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION

Juillet 2015/V2.

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site www.sanofi.fr.

MENTIONS LEGALES COMPLETES
DOLIPRANEVITAMINEC 500 mg/150 mg, comprimé effervescent
Paracétamol/Vitamine C

DENOMINATION

DOLIPRANEVITAMINEC 500 mg/150 mg, comprimé effervescent

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol 500 mg

Acide ascorbique 150 mg

Excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, saccharine sodique, povidone K90, leucine, mannitol, colorant orange PB-23074 (oxyde de fer rouge (E172), laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), mannitol (E421)), arôme orange (huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, maltodextrine, gomme arabique) pour un comprimé effervescent.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

Ce médicament contient du paracétamol.

Il est indiqué en cas de douleurs et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 27 kg.

Posologie et mode d'administration :

Mode d'administration :

Voie orale.

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé dans un grand verre d'eau.

Posologie :

Cette présentation est réservée à **l'adulte et l'enfant à partir de 27 kg** (soit environ à partir de 8 ans).

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 **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 unité à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 unités par jour**.

- Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 unité à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 unités par jour**.

- Pour **les adultes** et les enfants dont le poids est **supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 unités à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 unités par jour**.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 unités** par jour.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées :

Voir « Mises en garde ».

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**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.

Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose totale de paracétamol ne devra pas excéder 3 g par jour, soit **6 unités** (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Autres situations cliniques :

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

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestémie familiale (maladie de Gilbert).

Contre-indications :

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Lithiases rénales oxalo-calciques pour des doses de vitamine C supérieures à 1 g par jour.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Mises en garde :

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

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 « Surdosage »).
- Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique « Surdosage »).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

Ce médicament contient 390 mg de sodium par comprimé : à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict

Précautions d'emploi :

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

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir aussi rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »)),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestémie familiale (maladie de Gilbert).

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.

Chez l'enfant la posologie devra être ajustée en fonction du poids (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

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 raison d'un effet légèrement stimulant dû à la présence de vitamine C, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anticoagulants oraux (warfarine et autres anti-vitamines 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 (4 g/j) 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.

+ 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 anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne 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 au glucose oxydase-péroxydase 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.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables :

☐ **Affections du système immunitaire :**

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

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

Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

□ **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
Fréquence indéterminée : agranulocytose.

□ **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 « Précautions d'emploi »).

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.ansm.sante.fr.

Surdosage :

PARACETAMOL :

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 malnutrition chronique. 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 cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et un décès.

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 entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë.

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.

- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.

- 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.

Traitement symptomatique.

VITAMINE C :

- A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).

- A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosage de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigelette à la glucose oxydase).

- A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques :

AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES-ANILIDES Code ATC : N02BE01 - N : Système nerveux central.

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

Propriétés pharmacocinétiques :

PARACETAMOL :

- **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.

- **Métabolisme** : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjuguaison et la sulfoconjuguaison. 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 glycoconjuguée (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 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.

VITAMINE C :

L'acide ascorbique est bien absorbé dans sa presque totalité au niveau de l'intestin grêle.

La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme inchangée ou sous forme d'acide hydro-ascorbique, d'acide 2-3 dicétogulonique et d'acide oxalique.

Données de sécurité précliniques :

Sans objet.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Précautions particulières de conservation :

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

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

376 650.1 : 16 comprimés en tube (Polypropylène) fermé par un bouchon (PE) avec déshydratant (gel de silice) ; boîte de 2 tubes de 8 comprimés - Non remb. Séc.Soc.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

EXPLOITANT

sanofi-aventis France

82 avenue Raspail – 94250 Gentilly

Tel : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION

Juillet 2015/V1

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site sanofi.fr.

