

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**DOLIPRANE 2.4 POUR CENT SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Paracétamol.....	Pour 100 ml, 2,40 g
------------------	---------------------

Pour les listes complètes des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACOLOGIQUE

Suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Cette présentation est réservée à l'enfant de 3 à 26 kg (soit environ de la naissance à 9 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie**

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. Cette présentation est réservée à l'enfant de 3 à 26 kg (soit environ de la naissance à 9 ans).

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

- Deshydratation,
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- Adultes de moins de 50 kg,
- Alcoolisme chronique,
- Réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholesté familiale (maladie de Gilbert).

Mode d'administration

Voie orale.
 La suspension peut être bue pure ou diluée dans une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 60 mg/kg** (voir rubrique 4.9)
- **Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour** (voir rubrique 4.9).

A titre d'information,

- **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 4.9).

Précautions d'emploi

- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- L'administration de paracétamol peut exceptionnellement 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 4.8).

- Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (voir rubrique 4.2) :
 - Deshydratation (voir rubrique 4.2),
 - Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
 - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2),
 - Poids < 50 kg,
 - Alcoolisme chronique,
 - Réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholesté familiale (maladie de Gilbert).

- Allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée. En cas de sevrage d'un alcoolisme chronique, le risque d'ictérite hépatique est majoré.

- **En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.**

- Chez l'enfant, la posologie, deve être ajustée en fonction du poids (voir rubrique 2).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 114,31 mg/ml (71,44 mg/graduation-kg) de sorbitol.
 Ce médicament contient 700 mg/ml (438 mg/graduation-kg) de maltitol liquide.

- Le sorbitol et le maltitol liquide sont une source de fructose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (HF), une maladie génétique rare, ne doivent pas recevoir ce médicament.
- Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

Ce médicament contient 0,041 mg/ml (0,026 mg/graduation-kg) d'alcool benzylique.

- L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.
- L'administration intestinale d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de sulfuration »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue.

- Il existe un risque accru en raison de l'accumulation d'alcool benzylique chez les jeunes enfants (moins de 3 ans) en cas d'utilisation pendant plus d'une semaine.
- Les volumes élevés d'alcool benzylique doivent être évités avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale et pendant la grossesse et l'allaitement, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidoses métaboliques). Une spécialité ne contenant pas d'alcool benzylique serait à privilégier en cas de grossesse ou d'allaitement.

Ce médicament contient 0,68 mg/ml (0,425 mg/graduation-kg) de propylène glycol.

- L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase, comme l'éthanol, peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate sodique d'éthyle, de méthyle et de propyle (NPASEPT) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**LIEES AU SORBITOL****Associations déconseillées**

- **Catérine sulfonodique**
 Avec la résine administrée par voie orale et rectale : risque de nécrose colique, **éventuellement fatale**.

LIEES AU PARACETAMOL**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

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

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

Fluoroacétyle

Risque d'acidoses métaboliques chez les patients recevant un traitement concomitant par fluoroacétyle, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

Médicaments hépatotoxiques

La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments induisant une insuffisance hépatocellulaire, 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
 Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/hémotale.

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

Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

Allaitement

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

Fertilité

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
 Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Information relative à l'alcool benzylique (contenant à effet notoire) :

Les volumes élevés d'alcool benzylique doivent être évités avec prudence et en cas de nécessité uniquement, pendant la grossesse et l'allaitement en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidoses métaboliques). Une spécialité ne contenant pas d'alcool benzylique serait à privilégier en cas de grossesse ou d'allaitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables**• Affections du système immunitaire :**

Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème 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.

• Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

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

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

• Affections cardiaques :

Fréquence indéterminée : syndrome de Kouris.

• Affections respiratoires, thoraciques et médianales :

Fréquence indéterminée : bronchospasme (voir rubrique 4.4).

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/coût du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (voir rubrique 4.2), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholesté familiale (Maladie de Gilbert). 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 insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidoses métaboliques, une encéphalopathie, un coma et le 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, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélèver 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 **goutte** la dixième heure.

- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques, code ATC N02BE01.

N : Système nerveux central.

Mécanisme d'action

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques**Absorption**

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

Distribution

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

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la 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 benzozquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détectée par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. 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 (80 à 85 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

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

Variation physiopathologique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACOLOGIQUES**6.1. Liste des excipients**

Acide malique, gomme xanthane, maltitol liquide (LYCASN), sorbitol à 70 pour cent non cristallisable, sorbitol, acide citrique anhydre, parahydroxybenzoate sodique d'éthyle, de méthyle et de propyle (NPASEPT), arôme fraise (dont alcool benzylique et propylène glycol), eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture : 6 mois**6.4. Précautions particulières de conservation**

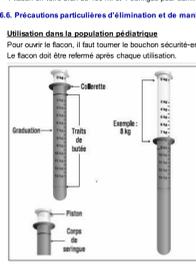
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 flacon en verre brun de 100 ml et 1 seringue pour administration orale (polyéthylène/polystyrène ou polypropylène/polyéthylène) avec 1 bouchon sécurité enfant.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**Utilisation dans la population pédiatrique**

Pour ouvrir le flacon, il faut tourner le bouchon sécurité-enfant en appuyant.
 Le flacon doit être refermé après chaque utilisation.



La dose à administrer pour une prise est obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant. La dose se lit au niveau de la cokerette de la seringue.

Un trait de butée est disposé sur le bas du piston et le haut du corps de la seringue, afin de bloquer les 2 éléments et éviter qu'ils ne se séparent lors de l'utilisation de la seringue. Les traits de butée ne servent pas à la mesure de la dose.

Par exemple : pour prélever la dose à administrer pour un enfant de 8 kg, tirer le piston jusqu'à ce que la graduation 8 kg inscrite sur le piston atteigne la cokerette de la seringue.

L'usage de la seringue pour administration orale est strictement réservé à l'administration de cette suspension pédiatrique de paracétamol.

La seringue pour administration orale doit être rincée après chaque utilisation. Il ne faut pas la laisser tremper dans le flacon.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS**

62 AVENUE RASPAIL
 94250 GENTILLY

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- CIP 34009 346 154 6 7 : 1 flacon en verre brun de 100 ml et 1 seringue pour administration orale (polyéthylène/polystyrène ou polypropylène/polyéthylène) avec fermeture de sécurité enfant.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.