

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Doliprex[®], poudre pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient : 500 mg de paracétamol ; 30 mg pseudoéphédrine (sous forme de sulfate) ; 250 mg d'acide ascorbique (vitamine C)

Excipients : 5,178 g de saccharose et 3,06 mg de jaune orangé S .

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution orale

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Doliprex est préconisé dans les maux de tête et la congestion nasale. Il soulage les symptômes des processus catarrhaux et grippaux avec fièvre et douleur élevée ou modérée. Cette présentation est réservée à l'adulte (à partir de 15 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents à partir de 15 ans : 1 sachet (500 mg de paracétamol) toutes les 6 à 8 heures (3 à 4 sachets par jour). Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par 24 heures (voir section 4.4).

Mode d'administration

Doliprex est administré par voie orale. Le contenu du sachet est à dissoudre dans un peu d'eau.

L'administration de ce médicament est subordonnée à l'apparition des symptômes. Leur disparition progressive doit entraîner l'arrêt du traitement.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Maladies hépatiques.
- Hypertension ou maladie coronarienne ou artérielle grave.
- Hyperthyroïdie.
- Patients traités par des IMAO ou ayant été traités par des IMAO au cours des deux dernières semaines. L'utilisation concomitante de pseudoéphédrine et de ce type de produits peut parfois entraîner une augmentation de la pression artérielle (voir rubrique 4.5).
- Premier trimestre de grossesse (voir rubrique 4.6). Malgré l'absence d'éléments indiquant des effets délétères, l'innocuité de doses élevées de vitamine C n'a pas été établie chez le fœtus.
- Enfants de moins de 7 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La dose journalière recommandée ne doit pas être dépassée.

En cas d'aggravation ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, la situation clinique doit être réévaluée.

L'utilisation de ce médicament en association avec d'autres préparations contenant du paracétamol doit être évitée. En cas d'administration simultanée d'autres médicaments contenant du paracétamol, il convient de tenir compte de la quantité de paracétamol dans tous les médicaments utilisés afin de ne pas dépasser la dose maximale totale de 3 g de paracétamol par jour.

L'administration de paracétamol doit être effectuée en évitant les traitements prolongés et envisagée avec une prudence particulière chez les patients atteints d'anémie, d'affections cardiaques ou pulmonaires ou bien d'insuffisance rénale grave (dans ce dernier cas, une utilisation occasionnelle est acceptable, mais l'administration prolongée de doses élevées peut majorer le risque de survenue d'effets indésirables rénaux).

Le paracétamol peut engendrer une hépatotoxicité, même à des doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients ne présentant pas d'insuffisance hépatique. Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés à des doses journalières de paracétamol inférieures à 4 g.

Chez les patients consommant régulièrement de l'alcool (au moins 3 boissons alcoolisées telles que bière, vin, liqueur ou autres par jour), l'administration de paracétamol peut entraîner des lésions hépatiques.

En cas d'alcoolisme chronique, la dose journalière maximale de paracétamol est de 2 g/jour (soit 4 sachets de Doliprex), répartis en plusieurs prises.

L'administration de ce médicament est à envisager avec prudence chez les patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique, car des réactions bronchospastiques légères ont été rapportées avec le paracétamol (réaction croisée) chez ces patients. Des réactions graves peuvent survenir dans certains cas, en particulier en cas d'administration de doses élevées de paracétamol.

La prudence s'impose en cas d'utilisation chez des patients présentant une sensibilité sous-jacente à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique augmenté (HAGMA), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de sepsis, de malnutrition et d'autres sources de

déficit en glutathion (par ex. alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux utilisant des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, y compris la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Réactions cutanées graves :

Des réactions cutanées graves et engageant le pronostic vital, un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés avec le paracétamol. Les patients doivent être informés des signes et symptômes éventuels et faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute apparition de réactions cutanées. En cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs du SSJ ou de la NET (par ex : éruption cutanée évolutive s'accompagnant parfois de bulles et de lésions des muqueuses), le patient doit immédiatement interrompre le traitement par Doliprex et obtenir une assistance médicale.

L'utilisation du paracétamol en automédication doit être limitée en cas de traitement concomitant par des anticonvulsivants, car on observe une majoration de l'hépatotoxicité et une diminution de la biodisponibilité du paracétamol, en particulier lorsque celui-ci est utilisé à des doses élevées.

L'utilisation simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol peut donner lieu à des cas d'intoxication (voir rubrique 4.9).

L'intoxication au paracétamol peut être due à l'ingestion d'une surdose unique ou à la prise de plusieurs doses excessives de paracétamol.

Le rapport bénéfice/risque du traitement doit faire l'objet d'une évaluation dans les situations suivantes : phéochromocytome, hypertrophie de la prostate, maladies rénales ou pulmonaires, maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale, anémie et diabète sucré, car la pseudoéphédrine peut entraîner une aggravation de la pathologie concernée et/ou interagir avec les médicaments habituellement utilisés dans ces situations cliniques.

À éviter pendant l'allaitement, en raison du passage de la pseudoéphédrine dans le lait maternel et d'un risque de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson.

Colite ischémique

Certains cas de colite ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. La pseudoéphédrine doit être arrêtée et un avis médical doit être demandé en cas de douleur abdominale soudaine, de saignement rectal ou d'autres symptômes de colite ischémique.

Neuropathie optique ischémique

Des cas de neuropathie optique ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. La pseudoéphédrine doit être arrêtée en cas de perte soudaine de la vue ou de diminution de l'acuité visuelle, telle qu'un scotome.

La prudence s'impose également en cas d'administration chez les patients présentant des antécédents de lithiase (l'hyperoxaliémie se produit avec des doses élevées d'acide ascorbique) ou de goutte, en raison de la présence d'acide ascorbique dans ce médicament.

Des précautions doivent être prises chez les patients souffrant de troubles du métabolisme du fer (par exemple, hémosidérose, hémochromatose).

Population pédiatrique : l'administration chez les enfants de moins de 15 ans est soumise à l'appréciation du médecin. Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 7 ans.

Sujets âgés : en raison de la présence de pseudoéphédrine, l'administration de ce médicament doit faire l'objet d'une évaluation chez ces patients. Le surdosage pouvant survenir avec les sympathomimétiques chez les patients de plus de 60 ans peut induire des hallucinations, une dépression du SNC, des convulsions et le décès.

Patients diabétiques : en raison de la présence d'acide ascorbique dans ce médicament, le dosage de la glycosurie, notamment à l'aide de bandelettes réactives, peut être faussé ; il convient donc d'en tenir compte en cas d'utilisation chez un patient diabétique.

Sportifs : il convient d'informer les patients sportifs de la présence de pseudoéphédrine dans ce médicament, car cette substance peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Mises en garde concernant les excipients : Ce médicament contient 5,178 g de saccharose par sachet. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 5,178 g de saccharose par sachet. Par conséquent, ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques en raison de sa teneur en jaune orangé S (E-110).

Ce médicament peut provoquer de l'asthme, en particulier chez les patients allergiques à l'acide acétylsalicylique.

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

Interactions liées à la présence de paracétamol

Le paracétamol étant principalement métabolisé par le foie, il peut interagir avec d'autres médicaments empruntant les mêmes voies métaboliques ou capables d'agir sur ces voies, par inhibition ou par stimulation.

Le risque de toxicité du paracétamol peut être majoré chez les patients traités par d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques ou des médicaments inducteurs d'enzymes microsomales hépatiques, tels que certains antiépileptiques (comme par exemple, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine ou le topiramate) et la rifampicine, ainsi que la prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une augmentation de la production du métabolite hépatotoxique oxydatif du paracétamol.

Parmi les interactions potentiellement les plus pertinentes, on peut citer les suivantes :

Le paracétamol interagit avec :

- **Éthanol :** majoration de la toxicité du paracétamol, par induction éventuelle de la production par le foie de produits hépatotoxiques dérivés du paracétamol.
- **Anticoagulants oraux (acénocoumarol, warfarine) :** le paracétamol peut augmenter le risque hémorragique chez les patients recevant de la warfarine et d'autres antivitamines K, en raison de l'inhibition de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation. Un suivi s'impose afin de contrôler les paramètres de coagulation et les complications hémorragiques chez les patients recevant du paracétamol et des antivitamines K. Cependant, cette interaction présentant une pertinence clinique apparemment faible pour la majorité des patients, le paracétamol est un traitement alternatif au traitement antalgique par des salicylates en cas de traitement anticoagulant. Toutefois, la dose et la

durée du traitement doivent être aussi limitées que possible et un contrôle périodique de l'INR (*International Normalized Ratio* ou Rapport international normalisé) s'impose.

- **Flucloxacilline** : l'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline a été associée à une acidose métabolique à trou anionique augmenté, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4) et la prudence est de rigueur.
- **Anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, méthylphénobarbital, primidone)** : diminution de la biodisponibilité du paracétamol ainsi que majoration de l'hépatotoxicité en cas de surdosage, en raison de l'induction du métabolisme hépatique.
- **Diurétiques de l'anse** : Diminution éventuelle des effets des diurétiques, car le paracétamol peut diminuer l'excrétion rénale des prostaglandines et l'activité rénine plasmatique.
- **Isoniazide** : diminution de la clairance du paracétamol s'accompagnant d'une majoration éventuelle de son activité et/ou de sa toxicité, en raison de l'inhibition de son métabolisme hépatique.
- **Lamotrigine** : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine s'accompagnant d'une diminution éventuelle de son effet en raison d'une induction éventuelle de son métabolisme hépatique.
- **Métoclopramide et dompéridone** : augmentation de l'absorption du paracétamol dans l'intestin grêle en raison de l'effet de ces deux médicaments sur la vidange gastrique.
- **Probénécide** : augmentation de la demi-vie plasmatique du paracétamol résultant d'une diminution de la dégradation et de l'élimination urinaire de ses métabolites.
- **Propanolol** : élévation des taux plasmatiques de paracétamol, en raison d'une inhibition éventuelle de son métabolisme hépatique.
- **Résines chélatrices (cholestyramine)** : diminution de l'absorption du paracétamol s'accompagnant d'une inhibition éventuelle de son effet en raison de la fixation du paracétamol dans l'intestin.

Interactions liées à la présence de pseudoéphédrine

- **Alcalinisants urinaires (bicarbonate de sodium, citrates)** : risque d'inhibition de l'excrétion rénale de la pseudoéphédrine s'accompagnant d'une prolongation éventuelle de son activité et de sa toxicité.
- **Acidifiants urinaires (chlorure d'ammonium)** : diminution de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine s'accompagnant d'une diminution éventuelle de son activité et/ou de sa toxicité, tel qu'observé dans certaines études.
- **Alcaloïdes de Rauwolfia** : inhibition éventuelle de l'activité de la pseudoéphédrine et réduction de l'effet antihypertenseur des alcaloïdes.
- **Anesthésiques par inhalation** : augmentation éventuelle du risque d'apparition d'arythmies ventriculaires graves, en particulier en cas de pathologie cardiaque.
- **Antihypertenseurs ou diurétiques utilisés comme antihypertenseurs** : avec certains médicaments de ce type comme le **méthyldopa**, la **réserpine** et la **guanéthidine**, une diminution des effets antihypertenseurs peut survenir ; la surveillance du patient est recommandée. L'utilisation concomitante de la pseudoéphédrine et de bêta-bloquants peut minorer l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants.
- **Bêta-bloquants** : inhibition probable de leurs effets et risque d'hypertension, de bradycardie et de bloc cardiaque, nécessitant une surveillance de la fonction cardiaque et de la tension artérielle.
- **Stimulants du SNC (amphétamines, xanthines)** : probable stimulation supplémentaire du SNC pouvant s'avérer excessive et provoquer de la nervosité, de l'irritabilité, une insomnie ou éventuellement des convulsions ou des arythmies cardiaques ; une surveillance clinique du patient est recommandée.
- **Glucosides digitaliques** : augmentation éventuelle du risque d'arythmie cardiaque.
- **Hormones thyroïdiennes** : majoration éventuelle des effets des hormones thyroïdiennes ainsi que de la pseudoéphédrine.
- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)** : l'administration simultanée du médicament est à éviter, y compris dans les 15 jours suivant la fin du traitement par IMAO (antidépresseurs comme la tranylcypromine ou le moclobémide ; traitements de la maladie de Parkinson comme la sélégiline ; anticancéreux comme la procabazine ; anti-infectieux comme le linézolide) car en raison de

l'augmentation de la libération de catécholamines, ils peuvent prolonger et intensifier les effets vasopresseurs et stimulants cardiaques de la pseudoéphédrine et induire une hypertension grave, une hyperpyrexie et des céphalées.

- **Lévodopa** : augmentation éventuelle du risque d'arythmie cardiaque.
- **Nitrates** : minoration éventuelle des effets anti-angineux des nitrates.
- **Autres sympathomimétiques** : production éventuelle d'effets additifs tels que : augmentation de la stimulation du SNC, effets cardiovasculaires et augmentation de la toxicité de la pseudoéphédrine.
- **Cocaïne** : outre une augmentation de la stimulation du SNC, l'utilisation simultanée de la cocaïne et de la pseudoéphédrine peut induire une augmentation des effets cardiovasculaires et du risque d'effets indésirables.

Interactions liées à la présence de vitamine C

- La vitamine C peut modifier l'activité des antidépresseurs, des anticoagulants, des salicylates à doses élevées, des sulfamides, de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole ou des contraceptifs hormonaux.
L'utilisation simultanée avec du phosphate sodique de cellulose peut entraîner la métabolisation de l'acide ascorbique en oxalate.
L'utilisation simultanée avec la déféroxamine peut majorer la toxicité du fer dans les tissus, en particulier au niveau du cœur, ce qui peut induire une décompensation cardiaque.
- Une interférence avec la réaction disulfirame-alcool peut survenir.
- À hautes doses, la vitamine C peut entraîner une accélération de l'excrétion rénale de la mexilétine.

Interférence avec les analyses de laboratoire

Le paracétamol et la vitamine C peuvent fausser le dosage de la glycémie par la méthode de la glucose oxydase-peroxydase (Dextrostix, Visidex II, Chemstrip bG).

Le paracétamol peut aussi fausser les bilans de la fonction pancréatique ainsi que le dosage de l'acide urique sérique et de l'acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) dans les urines.

La vitamine C peut aussi fausser le dosage de la glycosurie et induire des résultats faussement positifs lors de la recherche de sang occulte dans les selles (en cas de doses élevées).

La pseudoéphédrine peut interagir avec l'iobenguane (131I) et donner lieu à des résultats faussement négatifs aux gammagraphies, notamment dans des cas de tumeurs neuroendocrines où la pseudoéphédrine peut réduire la quantité d'iobenguane 131I.

Interférences avec les analyses biologiques :

Temps de prothrombine, taux de bilirubine sérique, lactate déshydrogénase (LDH) et transaminases.

La vitamine C peut affecter les résultats de glycosurie. DOLIPREX doit être interrompu avant un test de recherche de sang occulte dans les selles.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Paracétamol : Une grande quantité de données obtenues dans les études chez la femme enceinte a mis en évidence l'absence de toxicité et de malformations fœtales/néonatales ou congénitales. Des études épidémiologiques sur le développement neurologique des enfants exposés au paracétamol in utero montrent des résultats non concluants.

Pseudoéphédrine : aucune étude clinique contrôlée n'a été menée chez l'homme. Pseudoéphédrine est contre-indiquée pendant le premier trimestre de grossesse. La pseudoéphédrine passe la barrière placentaire. L'utilisation de décongestionnants nasaux au cours du premier trimestre de grossesse a été

associée à de légères augmentations du risque d'apparition de trois types de malformation : laparoschisis, atresie de l'intestin grêle, perturbation vasculaire et microsomie hémifaciale. Ce risque est majoré en cas de tabagisme.

Vitamine C : La vitamine C traverse la barrière placentaire lorsqu'elle est administrée à des doses supérieures à la gamme thérapeutique ; des symptômes paradoxaux de syndromes d'avitaminose ont été signalés chez les nouveau-nés. Aucun problème n'a été rapporté en cas d'administration pendant la grossesse de quantités de vitamine C correspondant aux apports journaliers recommandés ; la dose de 100 mg ne doit donc pas être dépassée, car l'ingestion de grandes quantités de cette vitamine peut induire une augmentation des besoins et un scorbut chez le nouveau-né.

DOLIPREX, qui contient de la pseudoéphédrine, est contre-indiqué pendant le premier trimestre de grossesse et il est préférable d'éviter son utilisation pendant la grossesse.

Allaitement

Paracétamol : Bien que des concentrations maximales de 10 à 15 microgrammes/ml (de 66,2 à 99,3 micromol/l) aient été mesurées dans le lait maternel 1 à 2 heures après ingestion par la mère d'une dose unique de 650 mg, aucune trace de paracétamol ni de ses métabolites n'a été détectée dans l'urine des nourrissons. La demi-vie dans le lait maternel est de 1,35 à 3,5 heures. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants. Le paracétamol peut être utilisé au cours de l'allaitement sous réserve de ne pas dépasser la dose recommandée. La prudence s'impose en cas d'utilisation prolongée.

Pseudoéphédrine : elle est excrétée dans le lait maternel. Les sympathomimétiques augmentent le risque d'effets indésirables chez le nourrisson, en particulier chez le nouveau-né et le prématuré.

Vitamine C : elle est excrétée dans le lait maternel.

La vitamine C ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

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

Le paracétamol n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Même si aucun effet de ce type n'est à attendre en raison de la présence de pseudoéphédrine dans ce médicament, il faut éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines dangereuses en cas d'apparition de vertiges ou d'étourdissements.

4.8. Effets indésirables

Les critères suivants ont été utilisés pour classer la fréquence des effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Fréquence indéterminée : Ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Effets indésirables liés à la présence de paracétamol :

Fréquence	Classe de système d'organes	Effet indésirable
Rare	Affections vasculaires :	Hypotension.
	Affections hépatobiliaires :	Transaminases hépatiques augmentées.
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Malaise.
Très rare	Affections hématologiques et du système lymphatique :	Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie.
	Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Hypoglycémie.
	Affections hépatobiliaires :	Hépatotoxicité (ictère).
	Affections du rein et des voies urinaires :	Pyurie stérile (urine trouble), effets indésirables rénaux (voir rubrique 4.4).
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Réactions d'hypersensibilité pouvant varier d'une simple éruption cutanée à un urticaire.
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Érythème, urticaire, rash.
Fréquence indéterminée	Affections hématologiques et du système lymphatique :	Agranulocytose, anémie hémolytique chez des patients présentant un déficit sous-jacent en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
	Affections cardiaques :	Syndrome de Kounis.
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Bronchospasme (voir rubrique 4.4).
	Affections hépatobiliaires :	Hépatite cytolytique pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique aiguë.
	Affections du système immunitaire :	Choc anaphylactique, angioœdème.
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption fixe d'origine médicamenteuse (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables liés à la présence de pseudoéphédrine :

Fréquence	Classe de système d'organes	Effet indésirable
Très fréquent	Affections du système nerveux :	Symptômes de stimulation du SNC : nervosité, impatiences, troubles du sommeil, anxiété, tremblement musculaire.
	Affections gastro-intestinales :	Altération du goût.
Peu fréquent	Affections du système nerveux :	Hyperactivité, hyperexcitabilité, étourdissements et vertiges, maux de tête, ataxie, tremblements, somnolence.
	Affections oculaires :	Dilatation des pupilles.
	Affections cardiaques :	Palpitations.
	Affections vasculaires :	Hypertension (essentiellement chez les patients hypertendus).
	Affections gastro-intestinales :	Nausées, vomissements, colite ischémique avec présence de sang dans les selles. Constipation et troubles gastro-intestinaux.
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Éruption prurigineuse érythémateuse durcie, dermatite.
	Affections du rein et des voies urinaires :	Difficultés ou douleurs à la miction.
	Troubles généraux :	Transpiration augmentée, pâleur inhabituelle, faiblesse.
Très rare	Affections psychiatriques :	Hallucinations (plus fréquentes en cas de doses élevées), cauchemars, cris et confusion mentale chez l'enfant. Insomnie.
	Affections du système nerveux :	À une fréquence supérieure aux doses élevées : Convulsions.
	Affections cardiaques :	Arythmies et bradycardie. Infarctus du myocarde (très rare).
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ou détresse respiratoire.
	Affections gastro-intestinales	Diarrhée.
Fréquence indéterminée	Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

	Affections psychiatriques :	Symptômes maniaques tels que : insomnie, exaltation de l'humeur ou humeur irritable, augmentation de l'estime de soi, activité accrue ou impatiences, accélération de la pensée, du flux de paroles et distractibilité.
	Affections du rein et des voies urinaires :	Rétention urinaire.
	Affections cardiaques :	Tachycardie.
	Affections oculaires :	Neuropathie optique ischémique
	Affections gastro-intestinales :	Colite ischémique

Effets indésirables liés à la présence de vitamine C :

Les doses de vitamine C supérieures à 1 g/jour peuvent provoquer des diarrhées, des calculs rénaux et des crampes abdominales. Il existe également un risque de lithiase et de crises aiguës de goutte chez les patients présentant des prédispositions.

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 directement aux autorités nationales compétentes

4.9. Surdosage

Paracétamol :

Le surdosage se manifeste notamment par les symptômes suivants : confusion mentale, excitabilité, impatiences, nervosité, étourdissements, vomissements, perte d'appétit, ictère, douleurs abdominales ainsi qu'insuffisance rénale et hépatique. Chez l'enfant, on peut constater un état de torpeur ou des troubles de la marche.

En cas d'ingestion d'une surdose de paracétamol, le patient doit faire l'objet d'un traitement rapide dans un centre de soins même en l'absence de symptômes ou de signes significatifs, car si ces derniers peuvent entraîner le décès, il arrive qu'ils ne se manifestent pas immédiatement après l'ingestion, mais plutôt à partir du troisième jour suivant l'ingestion. Le décès peut être dû à la nécrose hépatique. De plus, une insuffisance rénale aiguë peut apparaître.

Le surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire, une hémorragie gastro-intestinale, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

Une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactate déshydrogénase et de la bilirubine s'accompagnant d'une diminution du taux de prothrombine peut survenir dans les 12 à 48 heures suivant un surdosage aigu.

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

Le surdosage de paracétamol est évalué en 4 phases, à partir de l'ingestion de la surdose :

PHASE I (12 - 24 heures) : nausées, vomissements, diaphorèse anorexie, pâleur et douleurs abdominales.

PHASE II (24 - 48 heures) : amélioration clinique ; les taux d'ASAT, d'ALAT, de bilirubine et de prothrombine commencent à augmenter.

PHASE III (72 - 96 heures) : pic d'hépatotoxicité ; les taux d'ASAT peuvent atteindre 20 000.

PHASE IV (7 - 8 jours) : rétablissement.

Une hépatotoxicité peut survenir. La dose toxique minimale est de 6 g chez l'adulte et de plus de 100 mg/kg de poids corporel chez l'enfant. Les doses supérieures à 20-25 g sont potentiellement mortelles. Les symptômes d'hépatotoxicité comprennent nausées, vomissements, anorexie, malaise, diaphorèse, douleurs abdominales et diarrhée. L'hépatotoxicité ne se manifeste pas avant 48-72 heures après l'ingestion. En cas d'ingestion d'une dose supérieure à 150 mg/kg ou d'incapacité à déterminer la dose ingérée, un échantillon sérique doit être prélevé 4 heures après l'ingestion du paracétamol.

En cas de survenue d'une hépatotoxicité, un bilan de la fonction hépatique doit être réalisé, puis répété toutes les 24 heures. L'insuffisance hépatique peut entraîner une encéphalopathie, un coma et le décès.

Des concentrations plasmatiques de paracétamol supérieures à 300 microgrammes/ml, observées 4 heures après l'ingestion, ont été associées à des lésions hépatiques survenant chez 90 % des patients. Celles-ci apparaissent lorsque les concentrations plasmatiques de paracétamol sont inférieures à 120 µg/ml 4 heures après l'ingestion ou à 30 µg/ml 12 heures après l'ingestion.

L'ingestion chronique de doses supérieures à 4 g/jour peut entraîner une hépatotoxicité transitoire. Les reins peuvent présenter une nécrose tubulaire et le myocarde peut subir des lésions.

Traitement : une aspiration et un lavage gastrique doivent être pratiqués dans tous les cas, de préférence dans les quatre heures suivant l'ingestion. Il existe un antidote spécifique des intoxications au paracétamol : la N-acétylcystéine (NAC). La dose recommandée est de 300 mg/kg de N-acétylcystéine (correspondant à 1,5 ml/kg de solution aqueuse à 20 % : pH 6,5), administrée par voie intraveineuse sur une période de 20 heures et 15 minutes, selon les recommandations suivantes :

Adultes

Dose de charge : 150 mg/kg (correspondant à 0,75 ml/kg d'une solution aqueuse à 20 % de N-acétylcystéine ; pH : 6,5) en perfusion intraveineuse lente ou diluée dans 200 ml de solution de dextrose à 5 % pendant 15 minutes.

Dose d'entretien :

a) Administration initiale de 50 mg/kg (correspondant à 0,25 ml/kg d'une solution aqueuse à 20 % de N-acétylcystéine ; pH : 6,5) dans 500 ml de solution de dextrose à 5 % en perfusion lente pendant 4 heures.

b) Puis, administration de 100 mg/kg (correspondant à 0,50 ml/kg d'une solution aqueuse à 20 % de N-acétylcystéine ; pH : 6,5) dans 1 000 ml de solution de dextrose à 5 % en perfusion lente pendant 16 heures.

Population pédiatrique

La quantité de solution de dextrose à 5 % pour perfusion doit être ajustée en fonction de l'âge et du poids de l'enfant afin d'éviter une congestion pulmonaire et vasculaire.

L'antidote est plus efficace s'il est administré dans les 8 heures suivant l'intoxication. Son efficacité diminue progressivement à partir de la 8e jusqu'à devenir inefficace 15 heures après l'intoxication. L'administration de solution aqueuse à 20 % de N-acétylcystéine peut être interrompue dès que les résultats du bilan sanguin montrent des concentrations sanguines de paracétamol inférieures à 200 microgrammes/ml.

Effets indésirables de la N-acétylcystéine en IV : on a observé de très rares cas d'éruption cutanée et d'anaphylaxie, généralement dans les 15 minutes à 1 heure suivant le début de la perfusion.

Administré par voie orale, l'antidote N-acétylcystéine doit être pris dans les 10 heures suivant le surdosage. La dose recommandée de l'antidote chez les adultes est : une dose initiale de 140 mg/kg de poids corporel, puis 17 doses de 70 mg/kg de poids corporel, soit une prise toutes les 4 heures.

Chaque dose doit être diluée à 5 % dans du soda, du jus de raisin, du jus d'orange ou de l'eau avant d'être administrée en raison de son odeur désagréable et de propriétés irritantes sclérosantes. En cas de vomissement dans l'heure suivant l'administration, la dose doit être répétée. Si nécessaire, l'antidote (dilué dans l'eau) peut être administré par intubation duodénale.

Pseudoéphédrine :

Le surdosage de pseudoéphédrine génère des symptômes associés à la stimulation du système nerveux central et cardiovasculaire. Ces symptômes, à l'instar de ceux des autres agents sympathomimétiques, sont : respiration rapide, excitation, nervosité, irritabilité, impatiences, tremblements, convulsions, palpitations, hypertension, arythmies et difficultés à la miction. Dans les cas graves, une hypokaliémie, une psychose, des convulsions, un coma et des crises hypertensives peuvent survenir.

Afin d'être efficaces, l'administration des émétiques et le lavage gastrique doivent être effectués dans les 4 heures suivant le surdosage. Le charbon activé n'est utile qu'en cas d'administration au cours de la première heure suivant l'ingestion.

En cas d'intoxication à la pseudoéphédrine, la diurèse forcée augmente l'élimination de la pseudoéphédrine. Toutefois, la diurèse n'est pas recommandée en cas de surdosage grave. La fonction cardiaque doit être surveillée et les concentrations sériques des électrolytes doivent être contrôlées. En cas de signes de toxicité cardiaque, l'administration de propranolol par voie intraveineuse peut être indiquée. L'hypokaliémie peut être traitée par administration en perfusion lente d'une solution diluée de chlorure de potassium en assurant un contrôle de la concentration sérique de potassium pendant l'administration et plusieurs heures après. Pour le traitement du délire et des convulsions, l'administration de diazépam par voie IV peut être envisagée.

Vitamine C

Un surdosage de vitamine C produit une anémie hémolytique, des calculs rénaux d'oxalate et, très rarement, une insuffisance rénale peut apparaître.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres associations médicamenteuses contre le rhume.

Code ATC : R05X

DOLIPREX associe l'efficacité antipyrétique et antalgique du paracétamol à l'action décongestionnante de la pseudoéphédrine et à l'effet de l'acide ascorbique (vitamine C), qui pallie d'éventuelles carences en cas d'infection des voies aériennes supérieures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les trois principes actifs de DOLIPREX présentent une bonne absorption gastro-intestinale avec une large distribution tissulaire.

Administré par voie orale, le paracétamol est absorbé rapidement et dans sa quasi-totalité via le duodénum ; sa distribution dans les liquides biologiques est relativement uniforme et sa demi-vie plasmatique est de 1 à 2,5 heures. Le paracétamol est métabolisé dans le foie et éliminé principalement dans l'urine sous forme conjuguée. Un métabolite intermédiaire, susceptible de s'accumuler lors d'un surdosage en raison d'une saturation des voies métaboliques principales, peut s'avérer hépatotoxique et éventuellement néphrotoxique. Une faible fraction, inférieure à 5 %, est éliminée dans l'urine sous forme inchangée.

La pseudoéphédrine est absorbée dans le tractus gastro-intestinal. La demi-vie varie de 5 à 8 heures et l'excrétion s'effectue principalement par voie urinaire sous forme inchangée.

La vitamine C est absorbée dans le tractus gastro-intestinal ; elle présente une distribution uniforme dans l'ensemble de l'organisme et est métabolisée et éliminée par voie urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune donnée pertinente n'a été observée lors de l'utilisation du médicament aux doses recommandées. Des études conventionnelles utilisant les normes actuellement reconnues pour l'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement ne sont pas disponibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose, saccharine sodique, arôme orange, acide citrique anhydre et jaune orangé S.

6.2. Incompatibilités

Non décrites.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boite de 8 Sachets en papier + polyéthylène basse densité+ feuille alu + résine thermosensible

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou matériaux qui est entré en contact avec celui-ci doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

WINTHROP PHARMA TUNISIE

34, Avenue de Paris
2033 Megrine, Tunisie

NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

N° AMM : 9103971

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première AMM : 09/08/2008

Date du dernier renouvellement d'AMM : 14/09/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Juillet 2023 (approuvé par l'Agence espagnole des médicaments et des produits de santé le 30/11/2022)

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.