

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DOLI ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/ VITAMINE C/ PHENIRAMINE 500 mg/ 200 mg/ 25 mg, poudre pour solution buvable en sachet**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol.....	500 mg
Vitamine C.....	200 mg
Maléate de phéniramine.....	25 mg

Pour un sachet de 13,1 g.

Excipient à effet notoire : saccharose (11,5 g).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable en sachet.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux :

- de l'écoulement nasal clair et des larmoiements,
- des éternuements,
- des maux de tête et/ou fièvre.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude.

#### Posologie

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

La posologie est de 1 sachet 2 ou 3 fois par jour.

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Au cours d'états grippaux, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir.

### **Durée de traitement**

La durée maximale du traitement est de 5 jours.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère,
- en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- en cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,
- chez l'enfant de moins de 15 ans.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

#### **Mises en garde spéciales**

Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours.

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

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**

En raison de la présence de paracétamol :

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):

- poids < 50kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi rubrique 5.2),
- 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)
  
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

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

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 11,5 g de saccharose par sachet, en tenir compte dans la ration journalière en cas de diabète ou de régime pauvre en sucre.

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

##### **Associations déconseillées**

###### **+ Alcool (liées à la présence de phéniramine)**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. 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.

##### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Liées à la présence de paracétamol:

###### **+ 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.

+ Flucloxacilline :

Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, 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 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 dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique.

### **Associations à prendre en compte**

Liées à la présence de phéniramine :

+ Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple 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.

+ Autres médicaments atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine.

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

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

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs.

#### **4.8. Effets indésirables**

Liés à la phéniramine :

##### **Effets neurovégétatifs :**

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement,
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire,
- hypotension orthostatique,
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé,
- incoordination motrice, tremblements,
- confusion mentale, hallucinations,
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation: agitation, nervosité, insomnie.

##### **Réactions d'hypersensibilité (rare) :**

- érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire,
- œdème, plus rarement œdème de Quincke,
- choc anaphylactique.

##### **Effets hématologiques :**

- leucopénie, neutropénie,
- thrombocytopénie,
- anémie hémolytique.

Liés au paracétamol :

##### **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.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

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

- Très exceptionnels : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

#### **Affections hépatobiliaires :**

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

#### **Affections cardiaques :**

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

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

#### **4.9. Surdosage**

##### **Lié à la phéniramine :**

Le surdosage en phéniramine peut entraîner: convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

##### **Lié au paracétamol :**

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (voir rubrique 4.2), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). 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 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-deshydrogénase, 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 pancytopenie.

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.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du rhume en association, code ATC : R05X**

Ce médicament agit en exerçant 3 actions pharmacologiques:

- une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmolements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve.
- une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies).

- une compensation en acide ascorbique de l'organisme.

## **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 glycuconjugaison 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 sont éliminés 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**

- Insuffisant rénal : 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.

Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1h à 1h30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale.

La vitamine C : l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.



## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Gomme arabique, acide citrique anhydre, saccharine sodique, saccharose, arôme antillais (huiles essentielles de citron, d'orange, pulpe d'orange, extraits naturels de rhum et vanille, maltol, citral sur support composé de maltodextrine, de gomme arabique et de sucre).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

8, 10, 12 ou 15 sachets (papier/Aluminium/PE).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**SANOFI AVENTIS FRANCE**

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

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

- 34009 277 328 4 3 : 6 sachets (papier/Aluminium/PE)
- 34009 277 329 0 4 : 8 sachets (papier/Aluminium/PE)
- 34009 277 330 9 3 : 10 sachets (papier/Aluminium/PE)
- 34009 277 331 5 4 : 12 sachets (papier/Aluminium/PE)
- 34009 277 332 1 5 : 15 sachets (papier/Aluminium/PE)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament non soumis à prescription médicale.