

MENTIONS LEGALES COMPLETES

DOLIRHUMEPRO®, comprimé
Paracétamol, pseudoéphédrine (chorhydrate), doxylamine

DENOMINATION

DOLIRHUMEPRO®, comprimé

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé jour :

Paracétamol..... 500,0 mg
Pseudoéphédrine (chorhydrate) 30,0 mg

Comprimé nuit :

Paracétamol..... 500,0 mg
Doxylamine 7,5 mg

Excipients :

Comprimé jour :

Amidon de blé, amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Comprimé nuit :

Lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique (type A), amidons de maïs et de pomme de terre pré-gélatinisés, talc, stéarate de magnésium.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

Traitement au cours des rhumes de l'adulte (à partir de 15 ans) :

- des sensations de nez bouché,
- de l'écoulement nasal clair,
- des maux de tête et/ou fièvre.

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

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

Dans la journée : 1 comprimé oblong à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 3 comprimés par jour.

Le soir au coucher : 1 comprimé rond si nécessaire. Le comprimé est à avaler tel quel avec un grand verre d'eau. **La durée maximale du traitement est de 4 jours.**

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

Mode d'administration :

Voie orale

Contre indications :

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Chez l'enfant de moins de 15 ans.
- En cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- En cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- En association avec les sympathomimétiques indirects (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine, méthylphénidate), avec les sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale), avec les IMAO non sélectifs (iproniazide) (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- En cas d'hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- En cas d'insuffisance coronarienne 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.
- En cas d'antécédents de convulsions.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire en raison de la présence de paracétamol.
- En cas d'allaitement (cf. Chapitre Grossesse et allaitement).
- En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ pendant la grossesse (cf. Chapitre Grossesse et allaitement).

Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

Mise en garde :

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 4 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

Mises en garde :

- En raison de la présence de pseudoéphédrine :

- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 4 jours, les contre-indications (cf. Chapitre Effets indésirables).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement. - Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical :
- En cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète ;
- Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages ;

- La prise concomitante de ce médicament avec les IMAO sélectifs A, le linézolide, les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine) est déconseillée (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

- *En raison de la présence de paracétamol :*

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 paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf. Chapitre Surdosage).

- *En raison de la présence de doxylamine :*

L'absorption de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée pendant le traitement (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

En cas de lever nocturne, possibilité de :

- réactions ralenties avec un risque de chute,
- sensation de vertige.

- En raison de la présence de lactose : Ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi :

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :

- Chez le sujet âgé présentant : une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ; une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ; une hypertrophie prostatique ;
- En cas d'insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation.

Liées à la présence de pseudoéphédrine :

En cas d'intervention chirurgicale programmée et en cas d'utilisation d'anesthésiques volatils halogénés, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant, en raison du risque de poussées hypertensives (cf. Chapitre Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)

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

Liées à la présence de paracétamol :

Association nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Liées à la présence de pseudoéphédrine :

Associations contre-indiquées (Cf Contre-indications) :

- Autres sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthylphénidate, phénylpropanolamine, phényléphrine) : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tetryzoline, tuaminoheptane, tymazoline) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

Associations déconseillées (Cf Mises en garde spéciales) :

- IMAO-A sélectifs : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Association nécessitant des précautions d'emploi :

- Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

Liées à la présence de doxylamine :

Association déconseillée (Cf Mises en garde spéciales) :

- Médicaments atropiniques : il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche... Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques, ainsi que la clozapine.
- Médicaments hypnotiques : les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.
- 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 (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Association déconseillée (Cf Mises en garde spéciales) :

- Consommation d'alcool : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la doxylamine. 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.

Grossesse et allaitement :

La présence de pseudoéphédrine parmi les constituants conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

Grossesse :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation de la pseudoéphédrine. Cependant, par mesure de prudence et compte tenu des puissantes propriétés vasoconstrictives de ce médicament, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement :

La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement

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 ou de médicaments contenant de l'alcool.

Effets indésirables :

Réactions d'hypersensibilité liées à l'un des composants de ce médicament.

Liés à la présence de pseudoéphédrine :

- céphalées,
- palpitations, tachycardie, poussée hypertensive,
- sueurs,
- crise de glaucome par fermeture de l'angle,
- troubles urinaires (dysurie, rétention), en particulier en cas de troubles uréthro-prostatiques, - anxiété, insomnie,
- sécheresse buccale, nausées, vomissements.

Ont été décrits, en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs :

- convulsions,
- hallucinations,

- agitation, troubles du comportement et insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épiléptogène ou de contribuer à un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de ces effets (Cf. Chapitres Contre-indications et Mises en garde).

Exceptionnellement, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques sont survenus chez des patients ayant utilisé des spécialités contenant de la pseudoéphédrine. Ces accidents vasculaires cérébraux sont notamment survenus en cas de surdosage, de mésusage et/ou chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.

Liés à la présence de paracétamol :

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Liés à la présence de doxylamine :

- Les effets anticholinergiques sont rares : éventuellement constipation, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation.

Surdosage :

Lié à la pseudoéphédrine :

Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délire, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.

Lié à la doxylamine :

Les premières manifestations de l'intoxication aiguë sont une somnolence et des signes de la séria anticholinergique : agitation, mydriase, paralysie de l'accommodation, sécheresse de la bouche, rougeur de la face et du cou, hyperthermie et tachycardie sinusale. Délire, hallucinations et mouvements athétosiques sont plus souvent observés chez les enfants ; ils annoncent parfois la survenue de convulsions qui sont des complications rares d'intoxications massives. Même en l'absence de convulsions, l'intoxication aiguë par la doxylamine est parfois responsable d'une rhabdomyolyse qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. Cette atteinte musculaire n'est pas exceptionnelle, ce qui justifie son dépistage systématique par la mesure de l'activité de la créatine phosphokinase (CPK). Le traitement est symptomatique. Lorsque la prise en charge est précoce, l'administration de charbon activé (50 g chez l'adulte, 1 g/kg chez l'enfant) est souhaitable.

Lié au paracétamol :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

- Symptômes : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

- Conduite d'urgence : Transfert immédiat en milieu hospitalier ; prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol ; évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ; acidifier les urines en donnant du chlorure d'ammonium (pour augmenter l'élimination de la pseudoéphédrine) ; 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 :

R05X – AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION.

Ce médicament associe un antalgique : le paracétamol, un antihistaminique H1 : la doxylamine, et un vasoconstricteur : la pseudoéphédrine.

Propriétés pharmacocinétiques :

Du paracétamol :

- 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 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.
- 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 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. - Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

De la pseudoéphédrine :

Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (70 à 90%). Sa demi-vie d'élimination est dépendante du pH urinaire. L'alcalinisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire, avec pour conséquence, un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.

De la doxylamine :

La concentration maximale (Cmax) dans le sang est obtenue en moyenne 2 heures (Tmax) après la prise du succinate de doxylamine. La demi-vie d'élimination plasmatique (T_{1/2}) est en moyenne de 10 heures. Le succinate de doxylamine est partiellement métabolisé dans le foie par déméthylation et N-acétylation. Les différents métabolites issus de la dégradation de la molécule sont quantitativement peu importants puisque 60% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de doxylamine inchangée.

Données de sécurité précliniques :

Sans objet.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités :

Sans objet.

Précautions particulières de conservation :

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

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination :

Sans objet.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

- 369 860-4 - Non Remb. Séc. Soc. Boîte de 16 Comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

EXPLOITANT

sanofi-aventis france.

1-13 bd Romain Rolland - 75014 PARIS.

Tél : 01 57 63 23 23.

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

DATE DE REVISION

Avril 2007/V1.