RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 29/11/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DAFALGANCAPS 1000 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 1000 mg

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : azorubine-carmoisine (E122).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule rouge.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

DAFALGANCAPS 1000 mg, gélule est indiqué **chez les adultes et les enfants à partir de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Attention : cette présentation contient 1000 mg (1g) de paracétamol par unité : ne pas prendre 2 unités à la fo is.

La plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible.

Poids (Age approximatif)	**Dose** par administration	**Intervalle** d'administration	**Dose journalière** maximale
? 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	1000 mg (1 gélule)	4 heures minimum	3000 mg (3 gélules)

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 gélules par jour**. Cependant en cas de douleurs plus intenses, en l'absence de tout facteur de risque concomitant et uniquement sur avis médical, la posologie peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 gélules** par jour **(posologie maximale)**.

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des m édicaments obtenus sans prescription (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Population pédiatrique

Enfants pesant 50 kg ou plus (à partir d'environ 15 ans) : voir posologie au-dessus.

Enfants pesant moins de 50 kg (moins de 15 ans) : d'autres formes de ce médicament peuvent être utilisées chez les enfants de moins de 15 ans.

Durée de traitement

Une utilisation fréquente ou prolongée sans surveillance médicale est déconseillée.

Si les symptômes persistent au-delà de 5 jours en cas de douleur ou au-delà de 3 jours en cas de fièvre, si les symptômes s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, le traitement doit être réévalué.

Populations spéciales

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration
? 50 mL/min	4 heures minimum
10-50 mL/min	6 heures
< 10 mL/min	8 heures

La dose totale de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 gélules.

Insuffisance hépatique (légère à modérée), alcoolisme chronique et syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique)

Il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises. La dose quotidienne de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour (2g/jour).

Population âgée

L'expérience clinique indique que la posologie recommandée chez les adultes est généralement appropriée. Toutefois, il convient de tenir compte des facteurs de risque concomitants, dont certains surviennent plus souvent chez les sujets âgés et qui nécessiteraient une adaptation de la posologie.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple : eau, lait, jus de fruit).

Toujours respecter l'intervalle de 4 heures entre deux prises.

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

Mises en garde spéciales

En raison de la dose unitaire de paracétamol par gélule (1000 mg), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 50 kg (environ 15 ans).

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription).
- respecter les doses maximales recommandées.

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi

Facteurs de risque de troubles hépatiques

La prudence est recommandée en cas des facteurs de risque suivants qui peuvent abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose doit être ajustée et la dose quotidienne maximale ne doit absolument pas être dépassée chez ces patients (voir rubrique 4.2) :

- Poids < 50 kg chez les adolescents et les adultes,
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- Insuffisance rénale,
- Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- Alcoolisme chronique,
- Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- Traitement concomitant avec des médicaments affectant la fonction hépatique (ex : médicaments potentiellement hépatotoxiques ou médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate, rifampicine),
- En cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie),
- Déshydratation
- Patients âgés.

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

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

Chez les enfants et les adolescents traités par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

En cas de prise au long cours, de fortes doses ou d'utilisation incorrecte d'analgésiques chez des patients atteints de céphalées chroniques, des céphalées peuvent apparaître ou s'aggraver. Ces céphalées ne doivent pas être traitées par des doses plus élevées de ce médicament. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue sur avis médical.

La prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux utilisant des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

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

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E122 azorubine-carmoisine) et peut provoquer des réactions allergiques.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Probénécide**

La prise de probénécide inhibe la liaison du paracétamol à l'acide glucuronique provoquant ainsi une diminution de la clairance du paracétamol d'un facteur d'environ 2. La dose de paracétamol doit être réduite chez les patients prenant du probénécide en concomitance.

- **Salicylamide**

Le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination (t½) du paracétamol.

- **Inducteurs enzymatiques et alcool**

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants peut donc entraîner des réactions hépatotoxiques, en particulier lors de l'utilisation de doses élevées de paracétamol. Ces inducteurs enzymatiques puissants comprennent, mais sans s'y limiter, les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine, l'éthanol et certains anticonvulsivants)

- **Phénytoïne**

Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.

- **Zidovudine**

La prise concomitante du paracétamol et d'AZT (zidovudine) augmente la tendance à la neutropénie. Par conséquent, ce médicament ne doit être co-administré avec l'AZT que sur avis médical.

- **Cholestyramine**

La cholestyramine réduit l'absorption du paracétamol et par conséquent ne doit pas être administrée dans l'heure suivant la prise de paracétamol.

- **Flucloxacilline**

La prudence est conseillée lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée de ces médicaments a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

- La prise concomitante de médicaments accélérant la vidange gastrique, tel le métoclopramide, accélère l'absorption et la survenue de l'effet du paracétamol.

- La prise concomitante de médicaments ralentissant la vidange gastrique peut retarder l'absorption et la survenue de l'effet du paracétamol.

Interactions faisant l'objet de précautions d'emploi

La prise répétée de paracétamol durant plus d'une semaine augmente l'effet des anticoagulants, en particulier la warfarine. Par conséquent, l'administration à long terme de paracétamol chez des patients sous traitement anticoagulant ne doit se faire que sous surveillance médicale.

L'utilisation concomitante de paracétamol avec des coumarines incluant la warfarine peut mener à des variations légères des valeurs d'INR. Dans ce cas, un contrôle accru des valeurs d'INR devrait être conduit pendant la période d'utilisation concomitante ainsi que la semaine suivant l'arrêt du traitement de paracétamol.

La prise ponctuelle de paracétamol n'a pas d'effet significatif sur la tendance hémorragique.

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

La prise de paracétamol augmente les concentrations plasmatiques de l'acide acétylsalicylique et du chloramphénicol.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. 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 devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.

Allaitement

Après administration, le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est considérée comme compatible avec 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.

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

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables. Les effets indésirables sont classés par système-organe (SOC). Leurs fréquences sont définies de la façon suivante :

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système-organe	**Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)**	**Très rare (< 1/10 000)**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie, Leucopénie, Neutropénie	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité1		Réaction anaphylactique (dont hypotension)[1], Choc anaphylactique[1], Angioedème (œdème de Quincke)[1]
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Bronchospasme
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Acidose métabolique à trou anionique élevé, lorsque la flucloxacilline est associée au paracétamol[3]	

Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Diarrhées		
Affections hépatobiliaires			Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash1, Purpura[2], Urticaire1, Erythème1	Réactions cutanées graves1	Erythème pigmenté fixe

1La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés.

2La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical.

3Expérience après commercialisation : généralement en présence de facteurs de risque (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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, 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 cytolyse 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. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Le surdosage peut également entrainer une pancréatite aiguë, une hyperamylasémie.

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.
- 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, de préférence avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

• Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique AUTRES ANTALGIQUES ET ANTIPYRÉTIQUES - ANILIDES, 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 glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (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 (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Insuffisance hépatique *: en cas d'insuffisance hépatique,* le métabolisme du paracétamol est altéré, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de paracétamol et une prolongation de la demi-vie d'élimination (voir rubrique 4.2).

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 PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose sodique, Dibéhénate de glycérol, Stéarate de magnésium, Silice hydrophobe colloïdale, Agent filmogène.

Composition de l'agent filmogène : Hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogols. .

Composition de la gélule : Gélatine, azorubine-carmoisine (E122), oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

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

8 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
16 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
24 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
32 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
40 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
48 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
56 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

UPSA SAS
3, RUE JOSEPH MONIER
92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 301 869 5 4 : 8 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC)
- 34009 550 917 0 7 : 16 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 34009 550 917 1 4 : 24 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 34009 550 917 2 1 : 32 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 34009 550 917 3 8 : 40 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 34009 550 917 5 2 : 48 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 34009 550 917 6 9 : 56 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).

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.