ANSM - Mis à jour le : 24/04/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 500,00 mg
Chlorhydrate de pseudoéphédrine..... 60,00 mg

Pour un comprimé blanc.

Paracétamol..... 500,00 mg
Chlorhydrate de diphénhydramine..... 25,00 mg

Pour un comprimé bleu.

Excipient à effet notoire : propylène glycol.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement au cours des rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE ET A L?ADOLESCENT DE PLUS DE 15 ANS
Dans la journée : 1 comprimé blanc, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 3 comprimés par jour.
Le soir au coucher : 1 comprimé bleu si nécessaire.
Le comprimé est à avaler tel quel avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

En l?absence d?amélioration au bout de 4 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour.

Mode d?administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l?un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Chez l'enfant de moins de 15 ans.
- 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 cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- 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 urétro-prostatiques.
- En cas d'antécédents de convulsions.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire en raison de la présence de paracétamol.
- En cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).
- En association avec les IMAO irréversibles, ou dans les 2 semaines suivant leur arrêt, en raison du risque d?augmentation de la pression artérielle et/ou d?hypertension paroxystique et d?hyperthermie pouvant être fatale (voir rubrique 4.5).
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu?ils soient administrés par voie orale ou nasale [bupropion, cafédrine, phényléphrine, pseudoéphédrine, éphédrine, théodrénaline] ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (voir rubrique 4.5).

- En association aux sympathomimétiques de type alpha : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu?ils soient administrés par voie orale ou nasale [étiléfrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane] ainsi que midodrine, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (voir rubrique 4.5).

L?association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d?administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

Ce médicament NE DOIT GENERALEMENT PAS ETRE UTILISE pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si les symptômes persistent au-delà de 4 jours ou s?ils s?aggravent, fièvre élevée ou persistante, survenue de signes de surinfection ou si de nouveaux symptômes apparaissent, une réévaluation du traitement doit être faite et le patient doit arrêter le traitement et consulter un médecin.

Mises en garde spéciales

En raison de la présence de pseudoéphédrine :

- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée du traitement de 4 jours, les contre-indications (voir rubrique 4.3).

- 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 de maladies cardiovasculaires préexistantes, en particulier en cas de maladie coronarienne et d'hypertension artérielle.

- Les patients souffrant de maladie thyroïdienne, de psychose, de diabète, de glaucome, d?une diminution de la fonction rénale (voir section 5.2), de difficultés à uriner et/ou d?une hypertrophie de la prostate ne doivent pas prendre de pseudoéphédrine sauf sur avis médical.

La prise de ce médicament est déconseillée en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique indirecte avec les médicaments suivants (voir rubrique 4.5) :

- IMAO-A réversible, y compris le linézolide et le bleu de méthylène,

- alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine ou méthylergométrine),

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.

Par conséquent, il convient notamment :

- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;

- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

Colite ischémique

Des cas de colites ischémiques ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. Le traitement par pseudoéphédrine doit être interrompu et un avis médical doit être demandé en cas de douleur abdominale soudaine, de rectorragie ou de tout autre symptôme 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 vision ou de diminution de l?acuité visuelle, comme dans le cas d?un scotome.

En raison de la présence de paracétamol :

Pour éviter un risque de surdosage : vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, et ne pas utiliser avec tout autre produit contenant du paracétamol. La prise d?une dose supérieure à la dose recommandée (surdosage) peut conduire à des lésions hépatiques. En cas de surdosage, une assistance médicale immédiate est essentielle même en l?absence de signes et symptômes.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 3 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).

Les personnes souffrant d?alcoolisme chronique doivent consulter un médecin avant de prendre du paracétamol ou un autre analgésique ou antipyrétique (médicament pour adultes).

Les patients présentant une pathologie hépatique doivent consulter un médecin avant de prendre ce médicament.

Des cas de réactions cutanées sévères comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson, et une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ont été très rarement rapportés chez des patients prenant du paracétamol. Les patients doivent être informés des signes de ces réactions cutanées sévères, et l?utilisation de ce médicament doit être arrêtée à la première apparition de rash cutané ou de tout autre signe d?hypersensibilité.

Des cas d?hémolyse aigüe ont été rapportés chez les sujets déficitaires en G6PD avec des doses élevées de paracétamol, supérieures à la posologie maximale quotidienne recommandée. Il est particulièrement important chez les sujets déficitaires en G6PD de respecter les posologies recommandées. Chez ces patients, ce produit doit être utilisé avec prudence.

En raison de la présence de diphénhydramine :

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l?oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).

Ce médicament peut entraîner une somnolence (voir rubrique 4.8).

Du fait de la présence de diphénhydramine, il est déconseillé de prendre pendant le traitement des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l?alcool ou des sédatifs (barbituriques en particulier) ou des tranquillisants car ils potentialisent l?effet sédatif des antihistaminiques (voir rubrique 4.5).

Il faut consulter un médecin avant de prendre ce médicament en concomitance avec un inhibiteur du système nerveux central, ou avec des benzodiazépines ou autres sédatifs.

Ne pas utiliser un autre médicament contenant de la diphénhydramine, même sous forme topique.

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.

Les patients doivent consulter un médecin avant de prendre ce médicament :

- En cas de pathologie hépatique (voir rubrique 5.2) ;
- En cas de difficulté pour uriner due à une hypertrophie de la prostate (précaution liée à la présence de diphénhydramine ou de pseudoéphédrine) ;
- En cas de troubles respiratoires comme un emphysème, une bronchite chronique, un asthme bronchique aigu ou chronique, un glaucome, ou une hyperplasie de la prostate avec rétention urinaire.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un 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 utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l?alcool pendant le traitement est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Les consommateurs chroniques d?alcool doivent demander à leur médecin s?ils peuvent prendre du paracétamol, d?autres analgésiques ou des antipyrétiques.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage.

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

LIEES A LA PRESENCE DE PARACETAMOL :

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Association nécessitant des précautions d?emploi

+ **Antivitamines K**

Risque d?augmentation de l?effet de l?antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

Contrôle plus fréquent de l?INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l?antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ Flucloxacilline

Il convient d?être prudent lors de l?utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée 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).

LIEES A LA PRESENCE DE PSEUDOEPHEDRINE :

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3 Contre-indications)

+**IMAO irréversibles (iproniazide)**

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.

+**Autres sympathomimétiques indirects (bupropion, cafédrine, éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine, pseudoéphédrine, théodrénaline)**

Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

+**Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane)**

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d?emploi)

+**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.

+**IMAO-A réversibles (moclobémide) y compris bleu de méthylène, linézolide,**

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Association faisant l?objet de précautions d'emploi

+ **Anesthésiques volatils halogénés (desflurane, halothane, isoflurane, méthoxyflurane, sévoflurane)**

Poussée hypertensive peropératoire.

En cas d?intervention programmée, il est préférable d?interrompre le traitement quelques jours avant l?intervention.

LIEES A LA PRESENCE DE DIPHENHYDRAMINE :

Association à prendre en compte :

+ **Autres 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, etc

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.

+ **Anticholinestérasiques**

Risque de moindre efficacité de l?anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l?acétylcholine par l?atropinique.+ **Autres médicaments sédatifs**

Majoration de la dépression centrale.

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), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

L?altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l?utilisation de machine.

+ **Morphiniques**

Risque important d?akinésie colique, avec constipation sévère.

Associations déconseillées (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d?emploi)

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale.

L?altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l?utilisation de machines.

+ **Alcool (boisson ou excipient)**

Majoration par l?alcool de l?effet sédatif de ces substances. 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n?existe pas d?études adéquates chez les femmes enceintes ou allaitantes réalisées avec l?association de diphénhydramine, paracétamol et pseudoéphédrine.

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

Grossesse

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l?absence de toute malformation ou de toute toxicité foetale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

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, compte tenu des puissantes propriétés vasoconstrictrices de ce médicament, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

En cas d?exposition en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques et sédatives de la diphénhydramine.

Allaitement

La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Compte tenu des possibles effets cardio-vasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n?est disponible concernant les effets de ce médicament sur la fertilité.

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 ou de médicaments contenant de l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables identifiés lors d?essais cliniques et lors de l?utilisation post-commercialisation de la diphénhydramine, du paracétamol et de la pseudoéphédrine ou de leur association sont décrits par système organe dans le tableau, ci-dessous.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- Très fréquent (? 1/10)
- Fréquent (?1/100, < 1/10)
- Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)
- Rare (? 1/10000, < 1/1000)
- Très rare (< 1/10000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe **Fréquence**	**Effets indésirables**
Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquence indéterminée	Anémie hémolytique Leucopénie Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire Rare	Réactions d?hypersensibilité à type de choc anaphylactique, ?dème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l?arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. Choc anaphylactique Eczema Purpura
Affections psychiatriques Fréquent	Insomnie Nervosité
Fréquence indéterminée	Anxiété, troubles du comportement, convulsions, hallucinations visuelles. Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de contribuer à un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de ces effets (voir rubriques 4.3, 4.4 Mises en garde spéciales) Etat confusionnel Agitation Hallucinations

Système organe Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux *Très fréquent*	Somnolence
Fréquent	Vertiges
Fréquence indéterminée	Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez les patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine : ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou de mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires Accidents vasculaires ischémiques Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible Accident ischémique transitoire Céphalées Convulsions Sédation Hypotension orthostatique Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l?accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire et de dysurie. Troubles de l?équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé. Incoordination motrice Tremblements
Affections oculaires Fréquence indéterminée	Neuropathie optique ischémique Crise de glaucome par fermeture de l?angle
Affections cardiaques *Fréquence indéterminée*	Palpitations Tachycardie Arythmies Infarctus du myocarde

Système organe Fréquence	Effets indésirables
Affections vasculaires *Fréquence indéterminée*	Hypertension (poussées hypertensives) Hypotension Troubles ischémiques
Affections gastro-intestinales *Fréquent*	Nausées Sécheresse buccale Colite ischémique
Fréquence indéterminée	Vomissements
Affections de la peau et du système sous-cutané *Fréquence indéterminée*	Pustulose exanthématique aiguë généralisée Angio-?dème Sueurs Exanthèmes Rash Erythèmes Prurit Urticaire Erythème pigmenté fixe
Affections du rein et du système urinaire *Fréquence indéterminée*	Dysurie (en particulier chez les patients atteints de troubles urétroprostatiques) Rétention urinaire (en particulier chez les patients atteints de troubles urétroprostatiques)
Troubles généraux et anomalies au site d?administration Fréquent	Asthénie
Investigations Fréquence indéterminée	Elévation des transaminases : faibles élévations des transaminases pouvant survenir chez certains patients à des doses thérapeutiques de paracétamol ; ces augmentations ne sont pas accompagnées d'une insuffisance hépatique et disparaissent habituellement au cours du traitement ou suite à l'arrêt du paracétamol.

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.

4.9. Surdosage

Lié à la pseudoéphédrine

Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : nausées, vomissements, symptômes sympathomimétiques notamment insomnie, tremblements, stimulation du système nerveux central, mydriase, anxiété, agitation, hallucinations, convulsions, palpitations, troubles du rythme, tachycardie, hypertension, bradycardie réflexe. D?autres effets peuvent inclure des troubles du rythme, crise hypertensive, une hémorragie cérébrale, un infarctus du myocarde, une psychose, un infarctus ischémique de l?intestin, délire, des troubles du comportement et un accident vasculaire cérébral.

Des cas de somnolence ont été rapportés en cas de surdosage chez l?enfant.

Lié à la diphénhydramine

Le surdosage en diphénhydramine peut entraîner : somnolence, convulsions (surtout chez l'enfant), psychoses, troubles de la conscience, coma, syndrome anticholinergique (tels que mydriase, rougeurs, fièvre, sècheresse de la bouche, rétention urinaire, diminution de l?activité intestinale, tachycardie), légère hypertension, nausée, vomissements, insuffisance respiratoire et rhabdomyolyse. Agitation, confusion et hallucinations peuvent survenir.

Des symptômes plus graves peuvent survenir tels que: délire, psychose, convulsions, coma, hypotension, allongement du QRS, et dysrythmie ventriculaire, incluant torsades de pointes. Ces effets ont été rapportés chez l?adulte après une ingestion d?1 gramme ou plus de diphénhydramine. Rarement, une rhabdomyolyse et des troubles rénaux peuvent apparaitre chez les patients souffrant d?agitation prolongée, de coma ou de convulsions.

Lié au paracétamol

Le risque d?une intoxication peut être particulièrement plus élevé chez les sujets âgés, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d?alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique 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 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.

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Evacuation 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : DECONGESTIONNANTS A USAGE SYSTEMIQUE ? code ATC : R01BA52.

Ce médicament associe un antalgique antipyrétique le paracétamol, un antihistaminique la diphénhydramine et un vasoconstricteur la pseudoéphédrine.

Paracétamol

Le paracétamol est un antalgique à action centrale non-opiacé, non-salicylique. Le paracétamol a une activité analgésique/antipyrétique cliniquement prouvée. L?analgésie serait induite par élévation du seuil de la douleur et l?action antipyrétique serait provoquée par action sur le centre thermorégulateur hypothalamique.

Des études de dose unique (12,5 mg/kg) de paracétamol chez des enfants fébriles ont montré un début de réduction de la fièvre dans les 15 à 30 minutes.

Diphénhydramine

La diphénhydramine est une éthanolamine et un antagoniste anti-H1 de première génération. C'est un inhibiteur réversible, compétitif de l'histamine se liant au récepteur H1. Les antagonistes anti-H1, en particulier les éthanolamines, ont une activité antihistaminique significative, une activité antimuscarinique et également des propriétés sédatives.

Le mécanisme sédatif de la diphénhydramine semble résulter de l?antagonisme de la diphénhydramine intacte avec les récepteurs de l?histamine centrale et cholinergiques.

Pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est un médicament sympathomimétique qui a une faible activité agoniste directe au niveau des récepteurs ?- et ß-adrénergiques. Son mécanisme principal est une activité indirecte sur le système de récepteurs adrénergiques dans lequel la pseudoéphédrine

déplace la norépinéphrine des vésicules de stockage dans les neurones présynaptiques. La noradrénaline est libérée dans la synapse neuronale dans laquelle elle peut librement activer les récepteurs ? -adrénergiques post-synaptiques. La stimulation des récepteurs ?1-adrénergiques situés sur les vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale (veinules post-capillaires) entraîne une vasoconstriction, une diminution du volume sanguin et une diminution du volume de la muqueuse nasale (décongestion nasale). La constriction des vaisseaux sanguins permet de réduire la fluidité au niveau du nez, de la gorge et des parois sinusales, qui se traduit par une diminution de l'inflammation des membranes ainsi qu?une diminution de la production de mucus. Ainsi, par la constriction des vaisseaux sanguins, principalement de ceux qui sont situés dans les voies nasales, la pseudoéphédrine provoque une diminution de la congestion nasale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Du paracétamol :

Absorption

Le paracétamol administré par voie orale est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal, principalement dans l'intestin grêle. L'absorption se fait par transport passif. Le taux d'absorption par voie orale dépend principalement du taux de vidange gastrique.

La biodisponibilité relative varie de 85% à 99%. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes moins d?1 heure après ingestion.

Pour les adultes, les concentrations plasmatiques maximales se produisent dans l'heure qui suit l'ingestion et se situent entre 14,8 et 17,6 ?g / mL pour une dose unique de 1000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre après des doses de 1000 mg toutes les 6 heures se situent entre 17,6 et 18,2 ?g / mL. Les données pharmacocinétiques regroupées de cinq études sur 59 enfants fébriles, âgés de 6 mois à 11 ans, ont révélé qu'une concentration maximale moyenne de 12,08 ± 3,92 ?g / mL était atteinte en 51 ± 39 min (médiane, 35 min) après une dose de 12,5 mg / kg. Bien que les concentrations maximales de paracétamol soient retardées lorsqu'il est administré avec de la nourriture, le degré d'absorption n?est pas affecté. Le paracétamol peut être pris indépendamment des heures de repas.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement et largement dans tous les tissus, sauf dans le tissu adipeux. Son volume apparent de distribution est de 0,7 à 1 L / kg chez les enfants et les adultes sauf dans la graisse. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. Une proportion relativement faible (10% à 25%) de paracétamol est liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie et implique trois voies principales : la glycuroconjugaison, la sulfoconjugaison et l'oxydation via la voie enzymatique du cytochrome P450. La voie oxydative forme un intermédiaire réactif, qui, dans les conditions normales d?utilisation est détoxifié par conjugaison avec le glutathion pour former des métabolites inertes de la cystéine et de l'acide mercapturique, et éliminé dans les urines. En revanche, lors d?intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Le principal isoenzyme du cytochrome P450 impliqué in vivo semble être le CYP2E1, bien que le CYP1A2 et CYP3A4 aient été considérées comme voies mineures sur la base des données microsomales in vitro. Par la suite, il a été démontré une contribution négligeable in vivo des deux isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4.

Chez les adultes, la majorité de paracétamol est conjugué avec l'acide glucuronique et, dans une moindre mesure, avec du sulfate. Les métabolites dérivés du glucuronide, du sulfate, et du glutathion n?ont pas d?activité biologique. Chez les prématurés, les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes, le conjugué de sulfate prédomine. Chez les adultes présentant une insuffisance hépatique de différents niveaux de gravité et de différentes étiologies, plusieurs études sur le métabolisme ont démontré que la biotransformation du paracétamol est similaire à celle des adultes en bonne santé, mais un peu plus lente. Surtout, l'administration quotidienne consécutive à 4 g par jour induit une glucuronidation (voie non toxique) chez des adultes sains et chez les insuffisants hépatiques, entraînant une augmentation de la clairance totale de paracétamol au fil du temps et une accumulation plasmatique limitée.

Elimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (45 à 60%) et sulfoconjuguée (25 à 35%), de thiols (5 à 10%) comme la cystéine et les métabolites de mercapturate, de catéchols (3-6%) qui sont excrétés dans les urines. Moins de 5% est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures à 3 heures chez l?adulte et de 1,5 à 3 heures chez l?enfant. Il faut approximativement 1 heure de plus chez les patients cirrhotiques.

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 :

Absorption

La pseudoéphédrine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité orale de la pseudoéphédrine est élevée, telle que déterminée par les collectes d'urine, de plus de 96% des doses administrées.

Lorsque la pseudoéphédrine est prise après un repas riche en graisses, le taux d'absorption est diminué, ce qui entraîne environ une heure de retard dans l?atteinte des concentrations maximales.

Après l'administration orale d'un seul comprimé de 30 mg, une concentration plasmatique maximale moyenne de 104 ± 19 ng / mL a été atteinte en 1,46 ± 0,55 heures. Après l'administration orale d'une dose unique de 60 mg sous forme de comprimés, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de 180 ± 30 et 232 ± 30 ng / mL sont atteintes à 1,94 ± 0,86 et 1,96 ± 0,62 heures, respectivement. Pour une dose unique de 60 mg en sirop, la concentration maximale moyenne de 179 ± 24 ng / mL est atteinte à 1,53 ± 0,91 heures. L'administration répétée de 60 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures sous forme de sirop entraîne des concentrations maximales moyennes à l'état d'équilibre de 403 ± 21 et 515 ± 98 ng / mL après les doses finales sur 12 heures.

Distribution

Le volume apparent de distribution de la pseudoéphédrine est de 2,3 à 3,2 L/kg. Jusqu'à 0,7% d'une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine peut être distribué dans le lait maternel sur 24

heures. Les concentrations de pseudoéphédrine dans le lait maternel sont 2 à 3 fois plus élevées que celles dans le plasma.

Biotransformation

Chez les adultes, seule une fraction mineure de la pseudoéphédrine est métabolisée dans le foie. Environ 1% à 6,2% d'une dose subit une N-déméthylation en métabolite, la norpseudoéphédrine, qui est excrétée dans l'urine.

Elimination

L?élimination de la pseudoéphédrine est essentiellement rénale, principalement sous forme inchangée (43 à 96% en 24 heures).

La pseudoéphédrine administrée par voie orale a une demi-vie d'élimination chez l?adulte comprise entre 5,5 et 7,0 heures. La clairance orale de la pseudoéphédrine est d?environ 7,3 à 7,6 ml/min/kg.

Cependant une diminution de la fonction rénale peut entraîner une diminution de la clairance dans la mesure où la pseudoéphédrine est principalement excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Le pH urinaire affecte la demi-vie d'élimination et la clairance de la pseudoéphédrine en raison de l?importance de la réabsorption dans les tubules rénaux à un pH alcalin ; la réabsorption rénale est négligeable à pH acide. Dans une étude dans laquelle les participants ont reçu du bicarbonate de sodium pour ajuster leur urine à une gamme alcaline et des comprimés de chlorure d'ammonium pour ajuster leur urine à une gamme acide, un pH urinaire alcalin de 8,0 prolonge la demi-vie (varie de 9,2 à 16,0 heures) et un acide pH urinaire de 5.0 réduit la demi-vie de la pseudoéphédrine (varie 3,0 à 6,4 heures). Dans une étude qui a suivi mais n'a pas ajusté le pH urinaire, la demi-vie de la pseudoéphédrine dans l'urine variait de 1,9 heures à un pH de 5,66 à 21 heures à pH 7,80.

La pseudoéphédrine est principalement éliminée par excrétion rénale intacte chez les enfants, où la plupart d'une dose orale (66%) est excrété sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures. La demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine est plus courte par rapport aux adultes et dépend du pH urinaire. Il est de 3,1 heures et la clairance orale varie de 9,2 à 10,3 mL / min / kg chez les enfants âgés de 6 à 12 ans qui avaient pH urinaire de 6,5. Chez les enfants âgés de 4 à 11 ans qui avaient un pH urinaire de 5,3, la demi-vie d'élimination est de 2,5 ± 0,7 heures et la clairance orale est de 12,3 ± 2,2 ml / min / kg.

De la diphénhydramine :

Absorption

La diphénhydramine est bien absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal atteignant des concentrations plasmatiques maximales de de 47 à 153 ng/ml entre 1,5 et 4 heures après administration orale d?une dose unique de 50 mg chez l?adulte.

Distribution

La diphénhydramine est largement distribuée dans tout le corps, notamment le système nerveux central. Le volume de distribution ajusté par le poids corporel pour la diphénhydramine est important : 14,0 L/kg (38 %) chez l?adulte, 16,0 (32 %) chez l?adolescent, et 19,5 (28 %) chez l?enfant. La diphénhydramine se lie fortement aux protéines. Chez l?adulte présentant une pathologie hépatique, la liaison aux protéines est plus faible, bien que le volume de distribution

soit comparable à celui des adultes sains.

Biotransformation

La diphénhydramine subit un effet de premier passage hépatique avec une biodisponibilité absolue de 72 % ± 8 %. Elle est largement métabolisée dans le foie par déméthylation en N-déméthyl diphénhydramine (DMPD), et la teneur en DMDP mesurée dans le plasma est hautement corrélée avec la clairance de la diphénhydramine. La DMDP est ensuite déméthylée en N,N-didéméthyl diphénhydramine. Le N,N-didéméthyl diphénhydramine est ensuite métabolisé par déamination oxydative en acide diphénylméthoxyacétique.

Elimination

Des demi-vies d?élimination moyennes comprises entre 8,5 et 11,5 heures chez l?adulte ont été rapportées dans des études au cours desquelles des échantillons sanguins ont été prélevés jusqu?à 24 à 72 heures. La demi-vie est augmentée de 13,6 ± 4,2 h chez les sujets âgés et de 15,2 ± 1,5 h chez des patients atteints de cirrhose hépatique. L'élimination est principalement urinaire. On retrouve 5 à 15 % de diphénhydramine sous forme inchangée et 50 à 65 % sous forme de métabolites conjugués.

POPULATIONS SPÉCIALES

Pédiatrie

Pseudoéphédrine

Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans qui reçoivent une dose unique de 30 ou 60 mg de sirop de pseudoéphédrine, des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 244 ± 21 et 492 ± 72 ng / mL, respectivement, sont atteintes. Les temps pour atteindre des concentrations maximales sont de 2,1 ± 0,3 heures et 2,4 ± 0,2 heures après l'administration de doses de 30 et 60 mg, respectivement. Avec des doses répétées de 1,125 mg / kg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures (environ 33 mg par dose), la concentration maximale à l'état d'équilibre est de 295 ± 60 ng / mL à 1,39 ± 0,38 heures chez les enfants de 4 à 11 ans. Le volume de distribution apparent de la pseudoéphédrine rapporté dans les études de pharmacocinétique chez les enfants âgés de 4 à 12 ans varie de 2,4 à 3,3 L / kg et est semblable à la fourchette rapportée chez les adultes. La pseudoéphédrine est principalement éliminée intacte par excrétion rénale chez les enfants, où la plus grande partie de la dose orale (66%) est excrétée sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures.

La demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine est plus courte par rapport aux adultes et dépend du pH de l'urine. Elle est de 3,1 heures et la clairance orale est comprise entre 9,2 et 10,3 mL / min / kg chez les enfants de 6 à 12 ans ayant un pH urinaire de 6,5. Chez les enfants de 4 à 11 ans ayant un pH urinaire de 5,3, la demi-vie d'élimination est de 2,5 ± 0,7 heures et la clairance orale est de 12,3 ± 2,2 ml / min / kg.

Insuffisance rénale

Pseudoéphédrine

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur la pseudoéphédrine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, une diminution de la fonction rénale peut diminuer la clairance orale car la pseudoéphédrine est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Insuffisance hépatique

Pseudoéphédrine

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles sur la pseudoéphédrine chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude non clinique réalisée avec la combinaison des substances actives n'a été trouvée dans la littérature ouverte.

Ainsi, les données de sécurité non cliniques ont été étudiées pour chaque substance active prise individuellement.

Résumé :

Les données non cliniques issues de la littérature scientifique pour chacune des 3 substances actives n?ont pas révélé de risque particulier pour l?homme sur la base d?études de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse.

Toxicité générale

Diphénhydramine :

Le chlorhydrate de diphénhydramine a été testé par voie orale dans un certain nombre d?études animales de toxicité aiguë, subaiguë, subchronique et chronique. Les valeurs de la dose létale, administrée en aigü par voie orale, qui cause la mort de 50 % des animaux (DL_{50}) étaient comprises entre 500 et 856 mg/kg chez les rats et 164 à 200 mg/kg chez les souris.

Paracétamol :

Un certain nombre d?études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique chez les animaux montrent que les effets toxiques du paracétamol apparaissent uniquement à des doses extrêmement élevées. Dans une série d?études de toxicité à dose unique conduites sur différentes espèces, les DL_{50} orale aiguë du paracétamol ont été respectivement > 4000, 900-1200, 3500, 3000, 200 et 120 mg/kg chez le rat, la souris, le cochon d?Inde, le lapin, le chien et le chat.

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

Pseudoéphédrine :

Les études de toxicité orale aiguë conduites avec la pseudoéphédrine ont rapporté les valeurs de DL_{50} suivantes (mg/kg) : souris, 726 ; rat, 2206 ; lapin, 1777, chien beagle, 105 : chien bâtard, 30 tandis que la toxicité aiguë en intraveineuse chez la souris rapporte des valeurs de la DL_{50} allant de 88 à 89 mg/kg.

Les effets indésirables constatés dans les études subaiguës à des doses allant de 10 à 50 mg / kg de poids corporel par jour ont été attribués à une pharmacologie exagérée de la substance testée (activité sympathomimétique).

Toxicité génétique

Paracétamol :

Considérant des études in vitro et in vivo, une revue complète et concluante, acceptée par le Comité des Médicaments à usage humain (CHMP) de l'Union européenne, montre que les effets génotoxiques du paracétamol n'apparaissent qu'à des doses entraînant une toxicité prononcée

du foie et de la moelle osseuse et que le niveau de génotoxicité n'est pas atteint à la dose indiquée.

Pseudoéphédrine :

Concernant la pseudoéphédrine, la génotoxicité est négative dans divers tests in vitro et la clastogénicité est négative dans des tests in vivo (test des micronoyaux chez la souris).

Carcinogénicité

Diphénhydramine :

Le chlorhydrate de diphénhydramine est considéré par le « Carcinogenic Potency Project » pour n?avoir aucune activité cancérigène chez les rats et souris mâles et femelles.

Paracétamol :

Les résultats du National Toxicology Program (NTP) d?études de 2 ans de carcinogénicité chez les rongeurs ont montré qu?il n?y avait pas de preuve d?une activité cancérigène du paracétamol chez les rats mâles F344/N, qu?il y avait des preuves équivoques d?activité cancérigène chez les rates, sur la base d?une augmentation de l?incidence de leucémies à cellules mononucléées, et qu?il n?y avait pas de preuve d?activité cancérigène chez les souris mâles et femelles.

Sur la base de plusieurs études à long terme, le paracétamol n'indique pas de potentiel cancérogène à des doses non hépatotoxiques.

Pseudoéphédrine :

Il n?y a pas de données connues sur des études de carcinogénicité animale avec la pseudoéphédrine.

Tératogénicité

Pseudoéphédrine :

Aucun effet tératogène n?a été rapporté chez les rats et les lapins.

Fertilité

Diphénhydramine :

Il n?y a pas d?informations suffisantes pour déterminer si le chlorhydrate de diphénhydramine présente un potentiel d?altération de la fertilité chez les animaux.

Paracétamol :

L?exposition continue des souris à 1% de paracétamol a conduit à des effets cumulatifs sur la reproduction avec des retards de croissance et du sperme anormal chez les souris F1, et à une réduction du poids de naissance des souris (petits issus des souris F1), bien qu?il n?y avait pas de signes d?embryo- ou foetotoxicité à des doses plus faibles. Une atrophie testiculaire et une réduction du poids des testicules ont été notées dans des études de fertilité sur le paracétamol réalisées chez le rat.

Pseudoéphédrine :

L?administration orale de pseudoéphédrine chez le rat à des doses de 100 mg/kg/jour chez les mâles et de 20 mg/kg/jour chez les femelles, n?a pas altéré la fertilité ou altéré le développement morphologique et la survie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé blanc

Amidon de maïs prégélatinisé, povidone, crospovidone, acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Comprimé bleu

Noyau

Cellulose microcristalline, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, hydroxypropylcellulose, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, acide stéarique, stéarate de magnésium.

Pelliculage

OPADRY BLUE 02H205000 (hypromellose, dioxyde de titane, indigotine, propylène glycol).

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 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12 comprimés blancs sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) + 4 comprimés bleus sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d?élimination et de manipulation

Pas d?exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE

43 RUE CAMILLE DESMOULINS

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- CIP : 34009 357 532 7 4 : 12 comprimés blancs sous plaquette (PVC/PVDC/ Aluminium) + 4 comprimés bleus sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

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.