

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 04/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTIFED RHUME, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol.....	500,00 mg
Chlorhydrate de pseudoéphédrine.....	60,00 mg
Chlorhydrate de triprolidine.....	2,50 mg

Pour un comprimé.

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.

1 comprimé à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures minimum, sans dépasser 3 comprimés par jour.

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 5 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.

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'hypertension sévère ou hypertension non contrôlée.
- 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 de maladie rénale aiguë ou chronique / insuffisance rénale.

- 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 (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, 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, 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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si les symptômes persistent au-delà de 5 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

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

En raison de la présence de pseudoéphédrine ;

- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée du traitement de 5 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.
- Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant :
 - o Une maladie thyroïdienne, en raison du risque d'exacerbation des symptômes par la pseudoéphédrine,
 - o Une psychose, en raison du risque d'exacerbation des symptômes par la pseudoéphédrine.
 - o Un diabète, car la pseudoéphédrine peut entraîner une aggravation de l'état du patient.

- o Une difficulté à uriner et/ou une hypertrophie de la prostate, en raison du risque d'aggravation des symptômes urinaires par la pseudoéphédrine.

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 réversibles, y compris le linézolide, le moclobémide, le tétrizolide et le bleu de méthylène.
- alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline ou lisuride) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, 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 épiléptogène 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.

Risques d'abus

La pseudoéphédrine présente un risque d'abus. Des doses accrues peuvent entraîner une toxicité. Une utilisation continue peut mener à une tolérance, ce qui augmente le risque de surdosage. La dose et la durée de traitement maximales recommandées ne doivent pas être dépassées (voir rubrique 4.2).

Colite ischémique

Des cas de colite ischémique 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 (voir rubrique 4.8).

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.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG):

La pustulose exanthématique aiguë généralisée, une réaction cutanée grave caractérisée par une fièvre et un érythème œdémateux parsemés de pustules stériles disséminées, non folliculaires, pouvant survenir avec les produits contenant de la pseudoéphédrine.

Cette éruption pustuleuse aiguë peut survenir dans les 2 premiers jours de traitement, avec de la fièvre et de nombreuses petites pustules non folliculaires survenant sur un érythème œdémateux étendu, et principalement localisée au niveau des plis cutanés, sur le tronc et les membres supérieurs. Les patients doivent être surveillés attentivement. Si des signes et des symptômes tels que l'apparition de petites pustules, avec ou sans fièvre ou un érythème, le traitement avec la pseudoéphédrine doit être interrompu et un avis médical doit être demandé (voir rubrique 4.8).

Par la suite, l'administration ultérieure de pseudoéphédrine est contre indiquée.

Troubles du système nerveux central?:

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS).

Des cas de PRES et RCVS ont été reportés lors de la prise de produits contenant de la pseudoéphédrine (voir rubrique 4.8). Le risque est plus important chez les patients présentant une hypertension sévère ou non contrôlée ou avec une maladie rénale aiguë ou chronique/ insuffisance rénale.

La pseudoéphédrine doit être arrêtée et un médecin doit immédiatement être consulté si les symptômes suivants apparaissent :

Céphalée aigüe ou céphalée en coup de tonnerre, nausée, vomissement, confusion, convulsion et/ou troubles visuels. La plupart des cas rapportés de PRES et RCVS ont été résolus après arrêt et prise d'un traitement approprié.

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.

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

De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés. Les patients doivent être informés des signes de réactions cutanées sévères, et l'utilisation du médicament doit être arrêtée à la première apparition de rash cutané ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Des cas d'hémolyse aiguë 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 triprolidine :

La triprolidine peut potentialiser les effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central, dont l'alcool, les médicaments sédatifs et tranquillisants (voir rubrique 4.5). Au cours de la prise de médicament, il faut éviter la prise de boissons alcoolisées et consulter un médecin avant de prendre des dépresseurs du système nerveux central.

La prise de ce médicament est également déconseillée avec l'oxybate de sodium en raison du risque de majoration de la dépression centrale et de l'altération de la vigilance susceptible de rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant :

- o Un glaucome, car la triprolidine peut exacerber les symptômes de la maladie ou entraîner un glaucome par fermeture de l'angle.
- o Une difficulté à uriner, une rétention urinaire et/ou une hypertrophie de la prostate, en raison du risque d'aggravation des symptômes urinaires par la triprolidine.

Précautions d'emploi

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

- Chez le sujet âgé présentant :
 - o une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation,
 - o une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
 - o une hypertrophie prostatique,

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 triprolidine ou de pseudoéphédrine) ;
- En cas d'états respiratoires comme un emphysème, une bronchite chronique, un asthme bronchique aigu ou chronique, ou un glaucome.

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et un sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, l'alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par

une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

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.

Mises en garde sur le surdosage : la prise d'une dose supérieure à la dose recommandée (surdosage) peut conduire à des lésions hépatiques. En cas de surdosage, il faut obtenir une assistance médicale immédiatement. Des soins médicaux sont essentiels aussi bien pour les adultes que pour les enfants, même si vous ne remarquez ni signes ni symptômes.

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

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

LIEES A LA PRESENCE DE PARACETAMOL :

Association déconseillée (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

+ Flucloxacilline

Des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en même temps que la flucloxacilline, car une prise concomitante a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

Association nécessitant des précautions d'emploi

+ Antivitamine 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.

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.

LIEES A LA PRESENCE DE PSEUDOEPHEDRINE :

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

+ IMAO irréversibles (iproniazide, phénelzine)

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, pseudoéphédrine, théodrine)

Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

+ Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (etilefrine, midodrine, naphazoline, oxymetazoline, phenylephrine, synephrine, tetryzoline, 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)

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, y compris oxazolidinones et bleu de méthylène (bleu de méthylène, linézolide, moclobémide, tézolidide)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anesthésiques volatils halogénés (desflurane, halothrane, 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 TRIPROLIDINE :

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.

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), 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.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales)

+ 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 machine.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ 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.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments atropiniques (alimemazine, amitriptyline, amoxapine, atropine, azelastine, biperidene, brompheniramine, chlorphenamine, chlorpromazine, clidinium, clomipramine, clozapine, cyamemazine, cyclopentolate, cyproheptadine, darifenacine, dexchlorpheniramine, di(acefylline) diphenhydramine, dimenhydrinate, diphenhydramine, disopyramide, dosulepine, doxépine, doxylamine, fesoterodine, flavoxate, flunarizine, flupentixol, fluphenazine, glycopyrronium, homatropine, hydroxyzine, imipramine, ipratropium, isothipendyl, levomepromazine, loxapine, maprotiline, méclozine, mepyramine, mequitazine, metopimazine, nefopam, oxomemazine, oxybutynine, pheniramine, phenyltoloxamine, pimethixene, pipotiazine, pizotifene, promethazine, propericiazine, quetiapine, quinidine, scopolamine, solifenacine, tolterodine, trihexyphenidyle, trimipramine, triprolidine, tropatepine, tropicamide, trospium, uméclidinium, zuclopenthixol) Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

+ Anticholinestérasiques

Risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par l'atropinique.

+ Autres médicaments sédatifs (agomelatine, alfentanil, alimemazine, alizapride, alprazolam, amisulpride, amitriptyline, aripiprazole, avizafone, azelastine, baclofène, bromazepam, brompheniramine, buprenorphine, captodiame, cénobamate, chlordiazepoxide, chlorphenamine, chlorpromazine, clobazam, clonazepam, clonidine, clorazepate, clotiazepam, clozapine, codeine, cyamemazine, cyproheptadine, dapoxétine, dexchlorpheniramine, dexmédétomidine, dextrométhorphan, di(acefylline) diphenhydramine, diazepam, dihydrocodeine, dimenhydrinate, diphenhydramine, doxépine, doxylamine, droperidol, eskétamine,

estazolam, eszopiclone, ethylmorphine, etifoxine, fenspiride, fentanyl, flunarizine, flupentixol, fluphenazine, flurazepam, gabapentine, haloperidol, hydromorphone, hydroxyzine, isothipendyl, ketotifene, levomepromazine, loflazépaté, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, loxapine, maprotiline, méclozine, mepyramine, mequitazine, methadone, methyl dopa, metoclopramide, metopimazine, mianserine, midazolam, mirtazapine, morphine, moxonidine, nalbuphine, naloxone, nefopam, nitrazepam, nordazepam, noscapine, olanzapine, oxazepam, oxetorone, oxomemazine, oxybate de sodium, oxycodone, paliperidone, penfluridol, pérampantel, pethidine, pheniramine, phenobarbital, phenyltoloxamine, pholcodine, pimethixene, pimozide, pipamperone, pipotiazine, pizotifene, prazepam, pregabaline, primidone, promethazine, propericiazine, quetiapine, remifentanyl, rilmenidine, risperidone, ropinirole, rupatadine, sodium (oxybate de), sufentanyl, sulpiride, tapentadol, tetrabenazine, thalidomide, tiapride, tramadol, trimipramine, triprolidine, ziconotide, zolpidem, zopiclone, zuclopenthixol)

Majoration de la dépression centrale.

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

+ Morphiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes ou allaitantes réalisées avec l'association de paracétamol, pseudoéphédrine et triprolidine.

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, par mesure de prudence et 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 triprolidine.

Allaitement

La pseudoéphédrine passe et se concentre 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 (voir rubrique 4.8).

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

4.8. Effets indésirables

Il n'existe pas d'études contrôlées contre placebo disponibles avec des données suffisantes sur les effets indésirables pour l'association paracétamol, pseudoéphédrine et triprolidine.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés chez ? 1% des sujets, lors d'essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo avec la pseudoéphédrine administrée seule : bouche sèche, nausée, vertige, insomnie, nervosité.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés chez ? 1% des sujets, lors d'essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo avec l'association du paracétamol avec la pseudoéphédrine : nervosité.

Le tableau suivant décrit les effets indésirables qui ont été rapportés lors des essais cliniques et de l'utilisation post marketing du paracétamol, de la pseudoéphédrine, de l'association pseudoéphédrine et triprolidine, de l'association pseudoéphédrine et paracétamol, ou l'association paracétamol, pseudoéphédrine et triprolidine. 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
<u>Affections du système immunitaire</u> <i>Fréquence indéterminée</i>	Choc anaphylactique Hypersensibilité
<i>Rare</i>	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. ^b
<u>Affections psychiatriques</u> <i>Fréquence indéterminée</i>	Hallucinations ^a Anxiété Insomnie Nervosité Agitation Troubles du comportement ^a Etat confusionnel ^c 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) ^a

Système organe Fréquence	Effets indésirables
<u>Affections du système nerveux</u> <i>Fréquence indéterminée</i>	Sensations vertigineuses Céphalées Somnolence 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 ^a Accidents vasculaires ischémiques ^a Accident ischémique transitoire ^a Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) ^a Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) ^a Convulsions ^a Sédation (plus marquée en début de traitement) ^c Trouble de l'équilibre ^c Atteinte de la mémoire ^c Dysfonction motrice ^c
<u>Affections cardiaques</u> <i>Fréquence indéterminée</i>	Arythmies Palpitations Tachycardie Infarctus du myocarde ^a
<u>Affections vasculaires</u> <i>Fréquence indéterminée</i>	Hypertension (poussées hypertensives) Hypotension orthostatique ^c Troubles ischémiques ^a
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> <i>Fréquence indéterminée</i>	Acidose métabolique à trou anionique élevé
<u>Affections gastro-intestinales</u> <i>Fréquence indéterminée</i>	Sécheresse buccale Nausées Colite ischémique Vomissements Constipation ^c

Système organe Fréquence	Effets indésirables
<p><u>Affections de la peau et du système sous-cutané</u></p> <p><i>Fréquence indéterminée</i></p> <p><i>Très rare</i></p>	<p>Pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir Rubrique 4.4) ^a</p> <p>Prurit</p> <p>Œdème de Quincke ^a</p> <p>Erythème pigmenté fixe</p> <p>Rash</p> <p>Urticaire ^c</p> <p>Sueurs ^a</p> <p>Exanthèmes ^a</p> <p>Erythèmes ^c</p> <p>Eczéma ^c</p> <p>Purpura ^c</p> <p>De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés. ^b</p>
<p><u>Affections du rein et du système urinaire</u></p> <p><i>Fréquence indéterminée</i></p>	<p>Dysurie (en particulier chez les patients atteints de troubles uréthroprostatiques)</p> <p>Rétention urinaire (en particulier chez les patients atteints de troubles uréthroprostatiques)</p>
<p><u>Affections oculaires</u></p> <p><i>Fréquence indéterminée</i></p>	<p>Neuropathie optique ischémique ^a</p> <p>Crise de glaucome par fermeture de l'angle ^a</p> <p>Trouble de l'accommodation ^c</p> <p>Mydriase ^c</p>
<p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p> <p><i>Fréquence indéterminée</i></p>	<p>Thrombopénie ^{b, c}</p> <p>Leucopénie ^{b, c}</p> <p>Neutropénie ^{b, c}</p> <p>Anémie hémolytique ^c</p>
<p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></p> <p><i>Fréquence indéterminée</i></p>	<p>Asthénie</p> <p>Sécheresse des muqueuses ^c</p>
<p><u>Investigations</u></p> <p><i>Fréquence indéterminée</i></p>	<p>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.</p>

^a : effets liés à la présence de pseudoéphédrine

^b : effets liés à la présence de paracétamol

^c : effets liés à la présence de triprolidine

Description des effets indésirables sélectionnés

Acidose métabolique à trou anionique élevé :

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et prenant du paracétamol (voir rubrique 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion.

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

LIES A LA PSEUDOEPHEDRINE :

Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : nausées, vomissements, troubles du rythme, hypertension, bradycardie réflexe, tachycardie, convulsions, palpitations, délire, hallucinations, symptômes sympathomimétiques notamment insomnie, tremblements, agitation, anxiété, stimulation du système nerveux central, troubles du comportement, mydriase, accident vasculaire cérébral.

D'autres effets peuvent inclure dysrythmie, crise hypertensive, hémorragie intracérébrale, infarctus du myocarde, psychoses et infarctus intestinal ischémique.

Une somnolence a été observée lors de surdosage chez l'enfant.

LIE A LA TRIPROLIDINE :

Le surdosage d'un antagoniste des récepteurs H1 peut entraîner : convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant), coma, dépression du système nerveux central, une diminution du niveau de conscience, hyperthermie, syndrome anticholinergique (mydriase, flush, fièvre, sécheresse buccale, rétention urinaire, bruits intestinaux anormaux), tachycardie, hypotension, hypertension, nausées, vomissements, agitation, confusion, hallucinations, troubles psychotiques, convulsions et arythmie.

LIE AU PARACETAMOL :

Le risque d'une intoxication peut être particulièrement plus élevé chez les sujets âgés et surtout 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 malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Les symptômes précoces suivants un potentiel surdosage hépatique sont : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales. Des preuves cliniques et de laboratoires relatifs à la toxicité hépatique peuvent ne pas être visibles jusqu'à 48 à 72 heures après l'ingestion.

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 : décongestionnants à usage systémique, code ATC : R01BA52.

PARACETAMOL

Le paracétamol est un antalgique à action centrale non-opiacé, non-salicylique. Le paracétamol a une activité analgésique/antipyrétique cliniquement prouvée. Il est supposé qu'il produit une analgésie par élévation du seuil de la douleur et qu'il est antipyrétique par action sur le centre thermorégulateur hypothalamique.

Des études à 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.

PSEUDOEPHEDRINE

La pseudoéphédrine est un médicament sympathomimétique qui a une faible activité agoniste directe au niveau des récepteurs α - et β -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 déplacée est libérée dans la synapse neuronale dans laquelle elle est libre pour activer les récepteurs α -adrénergiques post-synaptiques. La stimulation des récepteurs α -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.

TRIPROLIDINE

La triprolidine est une alkylamine et un antagoniste anti-H1 de première génération. C'est un inhibiteur réversible, compétitif de l'histamine se liant au récepteur H1. La première génération d'antagonistes des récepteurs H1 soulagent les symptômes liés à l'histamine, associés à la rhinite allergique tels qu'éternuements, prurit, rhinorrhée, et symptômes oculaires. Les antagonistes alkylamine anti- H1 sont parmi les plus puissants des antagonistes anti-H1 et sont moins susceptibles que les autres antagonistes anti- H1 à provoquer une somnolence ; cependant, la sédation peut se produire chez certains patients. La stimulation du SNC est plus fréquente au sein de la classe d'antagonistes alkylamine anti- H1. La triprolidine est aussi un inhibiteur compétitif de l'acétylcholine se liant aux récepteurs muscariniques.

Lorsque les antagonistes anti-H1 de première génération sont utilisés pour traiter un rhume, leurs propriétés anticholinergiques peuvent contribuer à la réduction des éternuements, de la rhinorrhée, et du volume de production de fluide nasal observée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

PARACETAMOL :

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 30 à 60 minutes 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 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 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 µg / 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 $12,08 \pm 3,92$ µg / 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 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. 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 glycuconjugaison, 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 basées sur les 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 manquent 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 4000 mg 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.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (45 à 60%) et sulfoconjuguée (25 à 35%) de thiols (10,5%) 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 plasmatique est d'environ 2 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 nouveau-nés et chez les patients cirrhotiques.

Variations physiopathologiques :

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

PSEUDOEPHEDRINE :

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 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 $1,46 \pm 0,55$ 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 $1,94 \pm 0,86$ et $1,96 \pm 0,62$ heures, respectivement. Pour une dose unique de 60 mg en sirop, la concentration maximale moyenne de 179 ± 24 ng / mL est atteinte à $1,53 \pm 0,91$ 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 3,3 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. Ce profil de concentration du médicament lait / plasma suggère une faible liaison aux protéines, bien qu'aucune donnée chez l'homme relative à la liaison aux protéines plasmatiques ne soit disponible. Les données d'une étude sur des mères allaitantes qui prennent 60 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures suggèrent que 2,2 à 6,7% de la dose quotidienne maximale (240 mg) peut être disponible pour l'enfant d'une mère allaitante.

Le volume apparent de distribution de la pseudoéphédrine dans des études pharmacocinétiques incluant des enfants âgés de 4 à 12 ans varie de 2,4 à 3,3 L / kg et est similaire à la fourchette indiquée chez les adultes.

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.

Élimination

Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (43 à 96 %) dans les 24 heures.

Sa demi-vie d'élimination chez l'adulte est de 5,5 à 7 heures. Elle 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.

La clairance orale de la pseudoéphédrine est d'environ 7,3 à 7,6 ml / min / kg.

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 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 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 $2,5 \pm 0,7$ heures et la clairance orale est de $12,3 \pm 2,2$ ml / min / kg.

TRIPROLIDINE :

Absorption

La triprolidine à 0,04 mg/kg semble être bien absorbée, avec un niveau non détectable dans le sérum après 12 heures.

Des données montrent l'absorption de la 4ème dose de 2,5 mg dans une étude multi-dose a été plus lente que les 3 doses précédentes. Cela semble être dû à un effet circadien sur l'absorption. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale à des doses comprises entre 0,04 mg / kg à 5 mg est comprise entre 1 et 2 heures avec une concentration plasmatique moyenne allant de 3 à 17,4 ng / mL.

60 mg de pseudoéphédrine et 2,5 mg de triprolidine pris ensemble ont des valeurs pharmacocinétiques semblables à celles de chaque produit pris comme un produit unique.

Distribution

Une administration orale de 3,75 mg de triprolidine peut être détectée dans le plasma dans les 30 minutes. Environ 90% de médicament est lié dans le plasma. Le volume de distribution de 2,5 mg à 5 mg est de 5,5 à 8,7 L/kg.

Biotransformation

La triprolidine a une biodisponibilité orale variable, probablement en raison du fort effet de premier passage hépatique. Aucune autre information sur le métabolisme, les voies ou les métabolites de la triprolidine ne sont mentionnés dans la littérature. La demi-vie moyenne lors de la prise des doses de 0,04 mg / kg à 5 mg sont de l'ordre de 2 à 5 heures. Cependant, les résultats individuels varient considérablement pour la demi-vie et les concentrations plasmatiques maximales, ce qui pourrait être attribué à des facteurs génétiques et environnementaux qui influent sur le métabolisme des médicaments chez l'homme.

Elimination

La clairance corporelle totale moyenne observée se situe entre 16 à 30 ml/min/kg avec des doses orales de 0,04 mg/kg à 5 mg. L'excrétion urinaire moyenne de triprolidine inchangée sur 24 heures était d'environ 1,3% de la dose de 0,04 mg/kg administrée. La triprolidine 3,75 mg a un pKa d'environ 6,5, qui a été considérablement réduit en présence d'une base forte, et la récupération des données indique que l'augmentation du pH plasmatique au-dessus de la marge physiologique n'est pas nécessaire pour une bonne récupération.

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 $2,1 \pm 0,3$ heures et $2,4 \pm 0,2$ 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 $1,39 \pm 0,38$ 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 $2,5 \pm 0,7$ heures et la clairance orale est de $12,3 \pm 2,2$ ml / min / kg.

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.

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 et des fonctions de reproduction et de développement.

Toxicité générale

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 DL₅₀ 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 DL₅₀ 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 DL₅₀ allant de 88 à 89 mg/kg.

Les effets indésirables ont été attribués à une pharmacologie exagérée de la substance testée (activité sympathomimétique).

Triprolidine :

La triprolidine a une toxicité orale aiguë modérée chez les rats et les souris, avec des valeurs de DL50 de 840 mg / kg et de 163 mg / kg ou de 495 mg / kg, respectivement. Au cours d'une étude alimentaire de 90 jours chez le rat, une dose sans effet nocif observable de 2000 ppm (environ 100 mg / kg de poids corporel par jour) a été prise en considération.

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).

Triprolidine :

La triprolidine n'était pas génotoxique dans les tests d'Ames *in vitro*.

Carcinogénicité

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 cancérigène à des doses non hépatotoxiques.

Pseudoéphédrine :

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

Triprolidine :

La triprolidine était non cancérigène chez le rat.

Tératogénicité

Pseudoéphédrine :

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

Fertilité

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 F2, bien qu'il n'y ait 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.

Triprolidine :

Aucune donnée disponible n'est rapportée dans la littérature publiée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs prégélatinisé, povidone, crospovidone, acide stéarique, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

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

15 comprimés sous plaquettes (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 MARCHÉ

JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE

43 RUE CAMILLE DESMOULINS

92130 ISSY LES MOULINEAUX

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

- CIP : 34009 355 629 3 7 : 15 comprimés sous plaquettes (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

Liste I.