1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RHINOFEBRAL, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 240,00 mg
Maléate de chlorphénamine..... 3,20 mg
Acide ascorbique..... 100,00 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'hypersécrétion nasale au cours des affections aiguës rhino-pharyngées avec maux de tête et/ou fièvre.

NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

RHINOFEBRAL, gélule est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 12 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1 gélule contient 240 mg de paracétamol et 3,2 mg de maléate de chlorphénamine.

La posologie en paracétamol :

- Pour l'enfant de plus de 12 ans, la dose quotidienne préconisée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 à 6 prises par jour, soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

- Pour l'adulte de plus de 15 ans, la dose quotidienne préconisée est de 1 g par prise et de 3 g par jour.

Fréquence d?administration

Du fait de la quantité de maléate de chlorphénamine par gélule, la posologie est limitée à 1 gélule par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 5 gélules par jour.

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

En cas de persistance de la fièvre ou de la douleur, la conduite de traitement à tenir devra être réévaluée.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif du maléate de chlorphénamine.

Mode d?administration

Voie orale.

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

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au paracétamol, à la chlorphénamine, à l?acide ascorbique, ou à l?un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Maladies associées à la rétention de fer, telles que l'hémochromatose, la thalassémie et l'anémie sidéroblastique
- Insuffisance rénale sévère ou hémodialyse.
- Insuffisance hépatocellulaire en raison de la présence de paracétamol,
- En raison de la présence de maléate de chlorphénamine :
  - Risque de glaucome par fermeture de l'angle,
  - Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.

En raison de la présence de maléate de chlorphénamine, ce médicament NE DOIT GENERALEMENT PAS ETRE UTILISE en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Mises en garde spéciales

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l?absence de paracétamol, de maléate de chlorphénamine, ou d?acide ascorbique dans la composition d?autres médicaments :

- Doses maximales recommandées en paracétamol :
  - chez l?enfant de 38 à 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique 4.9),
  - chez l?adulte et l?enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (voir rubrique 4.9) sauf avis médical.

- La posologie maximum en maléate de chlorphénamine est de 4 mg par prise et de 16 mg par jour.

Précautions d'emploi

Liées au paracétamol :

Les patients atteints d'une maladie hépatique doivent consulter un médecin avant de prendre ce médicament (voir la section 5.2).

L'excrétion du paracétamol et de ses métabolites s'effectue essentiellement dans les urines.

En cas d'insuffisance rénale sévère, les prises doivent être espacées d'au moins 8 heures.

Surdosage au paracétamol : une dose supérieure à la dose recommandée peut entraîner des lésions hépatiques. En cas de surdosage, un médecin doit être consulté immédiatement. La prise en charge médicale rapide est critique pour les adultes aussi bien que pour les enfants, même en l?absence de symptômes.

Alcool : les patients alcooliques chroniques doivent demander à leur médecin avant de prendre du paracétamol ou d'autres analgésiques ou antipyrétiques.

Ne pas utiliser avec d'autres médicaments contenant du paracétamol.

Des réactions cutanées graves, telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées très rarement chez des patients recevant du paracétamol. Les patients doivent être informés des signes de réactions cutanées graves, et l'utilisation du médicament doit être interrompue dès la première apparition d'une éruption cutanée ou 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, ainsi qu'avec l?acide ascorbique à des doses élevées (supérieures à 1 gramme par jour chez l'adulte). 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.

Liées à la présence de maléate de chlorphénamine :

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'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.
- Les patients souffrant d'un glaucome, d'hyperplasie prostatique avec formation résiduelle d'urine, devraient consulter un médecin avant d'utiliser ce médicament.
- La chlorphénamine peut causer de la somnolence. (Voir section 4.8).

• La chlorphénamine peut augmenter les effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool, les sédatifs et les tranquillisants (voir section 4.5). Il est déconseillé de prendre pendant le traitement, des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l?alcool ou des sédatifs et des tranquillisants.

• Les patients souffrant d'une affection respiratoire persistante tel qu?un emphysème, une bronchite chronique, un asthme bronchique ou bien en cas de toux accompagnée de sécrétions excessives devraient consulter un médecin avant d'utiliser ce médicament.

Liées à l?acide ascorbique

• Utiliser avec précaution en cas de prise d'autres médicaments contenant de l'acide ascorbique.

• L'acide ascorbique ne doit pas être administré à des doses supérieures à 1 gramme (1000 mg) aux patients atteints de lithiase rénale.

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

LIEES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d?emploi

+ Antivitamines K

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

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral 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 AU MALEATE DE CHLORPHENAMINE

Associations déconseillées

+ Consommation d?alcool

Majoration par l?alcool de l?effet sédatif de ces substances. L?altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l?utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicament contenant de l?alcool.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs (dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines,

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

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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

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

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

+ Anticholinestérasiques

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

+ Morphiniques

Risque important d?akinésie colique, avec constipation sévère.

LIEES A L?ACIDE ASCORBIQUE

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine

Risque de diminution des concentrations sanguines de la ciclosporine, notamment en cas d?association avec la vitamine E.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La présence de maléate de chlorphénamine conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse ou d'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 (voir rubrique 5.3).

Il n'y a pas de données cliniques adéquates chez les femmes enceintes avec l?association paracétamol, chlorphénamine et acide ascorbique.

Cependant, par mesure de prudence et compte tenu des propriétés atropiniques et sédatives, la prise de ce médicament pendant la grossesse est déconseillée.

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

Allaitement

Il existe un passage de la chlorphénamine dans le lait maternel. Compte tenu des propriétés sédatives, la prise de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

Fertilité

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

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

RHINOFEBRAL, gélule a une influence modérée 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.

Ce médicament est à utiliser avec prudence en cas de conduite de véhicules ou de machines.

4.8. Effets indésirables

Données d'essais cliniques

Des études contrôlées par placebo avec suffisamment de données sur les effets indésirables ne sont pas disponibles pour l?association de paracétamol, de chlorphénamine et d?acide ascorbique.

Données post-marketing

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 chlorphénamine et de l'acide ascorbique. Les effets indésirables déclarés par terme médical préféré sont présentés par classe de système d?organe et fréquence. 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).

Classe de système organe **Fréquence**	**Effets indésirables**

Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée	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. **a**
Affections psychiatriques Fréquence indéterminée	Hallucinations [b] Etat confusionnel [b]
Affections du système nerveux *Fréquence indéterminée*	Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement [b] Syndrome anticholinergique à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire [b] Trouble de l?équilibre (plus fréquent chez le sujet âgé) [b] Vertiges (plus fréquents chez le sujet âgé) [b] Atteinte de la mémoire (plus fréquent chez le sujet âgé) [b]
Affections vasculaires *Fréquence indéterminée*	Hypotension orthostatique [b]
Affections de la peau et du système sous-cutané *Fréquence indéterminée*	Erythème pigmenté fixe [a] Erythèmes [b] Eczéma [b] Prurit [b] Purpura [b] Urticaire éventuellement géante [b]
Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquence indéterminée	Leucopénie [a, b] Neutropénie [a, b] Thrombopénie [a, b] Anémie hémolytique [b]
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.

[a] : effets liés à la présence de paracétamol

[b] : effets liés à la présence de chlorphénamine

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

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 laboratoire relatives 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.
- 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.

LIE A LA CHLORPHENAMINE

Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement associés à des effets sur le SNC qui peuvent suggérer un effet anticholinergique tels que mydriase, bouffées vasomotrices, pyrexie, bouche sèche, rétention urinaire, et troubles gastro-intestinaux anormaux.

Un surdosage est susceptible d?entraîner également une tachycardie, une hypotension, une hypertension, des nausées et des vomissements, une agitation, un état confusionnel, des tremblements, une hallucination, un trouble psychotique, des convulsions, des troubles de la conscience, une hyperthermie et un coma.

LIE A L?ACIDE ASCORBIQUE

Un surdosage aigu en acide ascorbique peut causer une diarrhée et des troubles gastro-intestinaux, ainsi que des troubles urinaires tels que lithiase oxalique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTALGIQUE ANTIPYRETIQUE/ANTIHISTAMINIQUE INHIBITEUR DES RECEPTEURS H1, code ATC : (N : Système nerveux central)/(R : Système respiratoire).

Association de paracétamol, d'un antihistaminique, le maléate de chlorphénamine et de vitamine C.

Paracétamol

Le paracétamol est un analgésique à action centrale, non opiacé et non salicylé. Le paracétamol est un analgésique / antipyrétique cliniquement prouvé, et on pense qu'il produit une analgésie par élévation du seuil de la douleur et de l'antipyrétique par l'action sur le centre de thermorégulation 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 en 15 à 30 minutes.

Chlorphénamine

La chlorphénamine est un antagoniste H1 de première génération à structure alkylamine. C'est un inhibiteur compétitif réversible de la liaison de l'histamine au récepteur H1.

Les antihistaminiques H1 ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

La chlorphénamine est également un inhibiteur compétitif de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques. Son effet anticholinergique est à l?origine d?effets indésirables périphériques.

Le passage de la barrière hémato-encéphalique est à l'origine d'effets sédatifs, de nature histaminergique et adrénolytique, cet effet adrénolytique pouvant aussi retentir sur le plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Acide ascorbique

L'acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble indispensable à la synthèse du collagène et à la réparation tissulaire. C?est un co-facteur impliqué dans de nombreux processus biologiques notamment le métabolisme de la tyrosine, la transformation de l'acide folique en acide folinique, le métabolisme des hydrates de carbone, le métabolisme du fer ainsi que dans la résistance aux infections et la respiration cellulaire. L?acide ascorbique a également des propriétés antioxydantes permettant de neutraliser les radicaux libres et donc de renforcer le système

immunitaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ABSORPTION

Paracétamol

Par voie orale, le paracétamol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal, principalement dans l'intestin grêle. L'absorption se produit 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 généralement atteintes environ 30 à 60 minutes après l'administration par voie orale.

Pour les adultes, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans l'heure qui suit l'ingestion et se situent entre 14,8 et 17,6 ?g / mL pour une dose unique de 1 000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre après des doses de 1000 mg toutes les 6 heures vont de 17,6 à 18,2 ?g / mL. Les données pharmacocinétiques regroupées de cinq études incluant 59 enfants fébriles, âgés de 6 mois à 11 ans, ont révélé une concentration maximale moyenne de 12,08 ± 3,92 ?g/mL à 51 ± 39 min ?g/mL (médiane, 35 min) après une dose de 12,5 mg/kg.

Bien que les concentrations maximales de paracétamol soient retardées lorsqu'elles sont administrées avec de la nourriture, le degré d'absorption n'est pas affecté. Le paracétamol peut être pris indépendamment des heures de repas.

Chlorphénamine

La chlorphénamine est lentement absorbée par le tractus gastro-intestinal et son absorption est sensible à diverses conditions locales gastro-intestinales telles que les aliments, le volume de liquide et les formulations. L'intestin grêle est considéré comme le principal site d'absorption de ce médicament en raison de la surface disponible et de la nature basique fondamentale de la chlorphénamine. L'absorption complète à partir du tractus gastro-intestinal a été démontrée par une faible quantité de médicament détectée dans les fèces pendant 48 heures après administration. Cependant, la biodisponibilité orale de la chlorphénamine est incomplète en raison d?un effet de premier passage instestinal et hépatique important, le médicament atteignant des concentrations plasmatiques maximales de ~ 32 ng/mL chez les adultes à environ 6 heures après une dose orale de 4 mg.

Acide ascorbique

L'acide ascorbique est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal grâce à un processus actif sodium-dépendant qui peut être limité à fortes doses. À une dose journalière de 30 à 180 mg, l'absorption est de 70 à 90%, tandis qu'à plus de 1 000 mg par jour, l'absorption est d?environ 50%. L'absorption peut être diminuée par la diarrhée ou d'autres affections gastro-intestinales. La biodisponibilité de l'acide ascorbique entre les compléments et les sources alimentaires n'est pas significativement différente.

DISTRIBUTION

Paracétamol

Le paracétamol semble être largement distribué dans la plupart des tissus corporels, excepté dans les tissus adipeux. Son volume apparent de distribution est de 0,7 à 1 L/kg chez les enfants et les adultes. Une proportion relativement faible (10% à 25%) de paracétamol est liée aux protéines

plasmatiques.

Chlorphénamine

La pharmacocinétique de la chlorphénamine suit un modèle à deux compartiments dans lequel le médicament est lentement absorbé et subit une distribution rapide et étendue dans les poumons, les reins, le foie, le lait et le cerveau. La distribution (ou la phase alpha) est visible au cours des 30 minutes suivies d'une élimination secondaire plus lente. Le volume apparent de distribution est important à environ 7 L/kg pour les adultes après administration orale. La chlorphénamine est fortement liée aux protéines (~ 70%).

Acide ascorbique

L'acide ascorbique est largement distribué dans les tissus corporels. On le trouve en grandes concentrations dans le foie, les leucocytes, les plaquettes, les tissus glandulaires et le cristallin. Les concentrations plasmatiques augmentent avec l'augmentation de l'apport jusqu'à 90-150 mg par jour. La liaison aux protéines plasmatiques est d?environ 25%.

MÉTABOLISME

Paracétamol

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie par trois voies principales : la conjugaison avec du glucuronide ; conjugaison avec du sulfate ; et l'oxydation via la voie enzymatique du cytochrome P450. La voie d'oxydation forme un intermédiaire réactif, qui est détoxifié par conjugaison avec le glutathion pour former des métabolites inertes de la cystéine et de l'acide mercapturique.

Le principal isoenzyme du cytochrome P450 impliqué in vivo semble être le CYP2E1, bien que CYP1A2 et CYP3A4 aient été considérés comme des voies mineures basées sur des données microsomales in vitro. Par la suite, le CYP1A2 et le CYP3A4 ont tous deux montré une contribution négligeable in vivo.

Chez l'adulte, la majorité du paracétamol est conjugué à l'acide glucuronique et, dans une moindre mesure, au sulfate. Les métabolites dérivés du glucuronide, du sulfate et du glutathion sont dépourvus d'activité biologique.

Chez les prématurés, les nouveau-nés et les jeunes enfants, le conjugué sulfate prédomine.

Chez les adultes atteints d'insuffisance hépatique de sévérité et d'étiologie différentes, plusieurs études sur le métabolisme ont démontré que la biotransformation du paracétamol est similaire à celle observée chez les adultes en bonne santé, bien qu?un peu plus lente. Il est important de noter que l'administration quotidienne de 4000 mg par jour induit une glucuronidation (voie non toxique) chez les adultes sains et souffrant d'insuffisance hépatique, entraînant une augmentation de la clairance totale du paracétamol au fil du temps et une accumulation plasmatique limitée.

Chlorphénamine

Le maléate de chlorphénamine subit un métabolisme de premier passage hépatique et intestinal important avec une biodisponibilité absolue de 25 à 50%. Il est largement métabolisé dans le foie par déméthylation en mono- et méthyl chlorphénamine. Il subit également une désamination oxydative en métabolites polaires, un alcool et un acide. Il a été démontré que le métabolisme de la chlorphénamine est médié par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450.

Acide ascorbique

L'acide ascorbique est oxydé en acide déhydroascorbique par un processus réversible. Certains sont métabolisés en composés inactifs, y compris l'acide oxalique et l'acide ascorbique-2-sulfate. L'ascorbate non absorbé provenant d'un apport élevé est dégradé dans l'intestin.

ÉLIMINATION

Paracétamol

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 est d'environ une heure de plus chez les nouveau-nés et chez les patients cirrhotiques.

Chlorphénamine

La demi-vie moyenne chez les adultes recevant un comprimé oral de 4 mg varie de 20 à 30 heures. La variabilité de la demi-vie de la chlorphénamine et de ses métabolites a été historiquement attribuée à la réabsorption tubulaire du médicament non ionisé dans l'urine alcaline. La protonation de la chlorphénamine dans l'urine acide limite la réabsorption du médicament chargé, tandis que l'excrétion du médicament non chargé dans l'urine alcaline dépend du débit urinaire.

Des études récentes ont montré que les différences de polymorphisme du CYP2D6 chez les individus qui sont des métaboliseurs pauvres et extensifs du médicament sont responsables d'une telle variation.

Les métabolites de la chlorphénamine sont excrétés principalement dans l'urine. Des taux de clairance corporelle totale ont été observés de 4,4 à 7,9 mL/min/kg chez les adultes. Des demi-vies longues allant jusqu'à 330 h ont été observées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. L'excrétion urinaire dépend du pH et du débit urinaires, 20-26,5% du médicament inchangé étant excrété dans l'urine acide en 24 heures, mais seulement 0,3-0,4% est excrété dans l'urine alcaline. Moins de 1% du médicament est excrété dans les selles.

Acide ascorbique

L'excès d'acide ascorbique est excrété sous forme inchangée dans l'urine. Cela se produit généralement lorsque la concentration est supérieure à 14 mcg/mL ou que l'apport est supérieur à 100 mg par jour, mais varie selon les individus. Les composés inactifs de l'acide ascorbique sont également excrétés dans l'urine.

POPULATIONS PARTICULIERES

Population âgée

Chlorphénamine

La pharmacocinétique de la chlorphénamine a été caractérisée chez les adultes de plus de 65 ans. Après une dose unique de 0,12 mg/kg de maléate de chlorphénamine, la concentration plasmatique maximale moyenne est d'environ 13 ng/mL. La durée moyenne pour atteindre la concentration maximale est d'environ 3 heures. Ces valeurs étaient similaires à celles des adultes plus jeunes. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 23 heures. La demi-vie chez les patients âgés n'était pas statistiquement différente des adultes plus jeunes mais plus longue que celle des enfants.

Pédiatrie

Chlorphénamine

La pharmacocinétique de la chlorphénamine a été caractérisée chez les enfants âgés de 6 à 16 ans. Après une dose unique de 0,12 mg/kg de maléate de chlorphénamine, la concentration plasmatique maximale moyenne est d'environ 13 ng/mL. La durée moyenne pour atteindre la concentration maximale est d'environ 2-3 heures.

La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 13 h avec un taux de clairance moyen d'environ 7 mL/min/kg et un volume de distribution apparent moyen d'environ 7 L/kg.

La demi-vie de la chlorphénamine chez les enfants est environ la moitié de celle rapportée chez les adultes. Une diminution dans les voies métaboliques enzymatiques liée à l'âge est supposée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude non clinique n?a été réalisée avec la combinaison des substances actives.

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

Les données non cliniques issues de la littérature scientifique ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études de toxicité à dose unique ou répétée, de génotoxicité, de cancérogénicité.

Des données publiées rapportent pour la chlorphénamine un effet embryo-létal chez la souris à la dose de 20 mg/kg/jour, et une augmentation de la mortalité post-natale chez la souris et le rat à respectivement 20 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour. La dose sans effet était de 5 mg/kg/jour chez le rat (soit 3 fois la dose thérapeutique maximale exprimée en mg/m2).

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 de souris F2, 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium.

Composition de l?enveloppe de la gélule :

Carraghénane, chloride de potassium, indigo carmine (E132), hypromellose, dioxyde de titane

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

- 20 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d?élimination et de manipulation

Ce médicament ne nécessite 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

1, RUE CAMILLE DESMOULINS

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- CIP 34009 376 105 3 7 : 20 gélules 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

Médicament non soumis à prescription médicale.