RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 24/04/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RHINOFEBRAL SANS SUCRE, poudre pour solution buvable en sachet édulcorée à l'aspartam

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol ..... 500 mg
Acide ascorbique (vitamine C) ..... 200 mg
Maléate de phéniramine ..... 25 mg

Pour un sachet de 5 g.

Excipient(s) à effet notoire : un sachet contient 43 mg d'aspartam (E951) et 1,3 mg de saccharose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable en sachet.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

RHINOFEBRAL SANS SUCRE est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux de l'adulte :

- de l'écoulement nasal clair et des larmoiements,
- des éternuements,
- des maux de tête et/ou fièvre.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir d'environ 15 ans.

Age (poids)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes et enfants à partir de 15 ans (à partir de 50 kg)	**1 sachet** (500 mg paracétamol 25 mg phéniramine 200 mg vitamine C)	4 heures minimum	**3 sachets** (1500 mg paracétamol 75 mg phéniramine 600 mg vitamine C)

Patients insuffisants rénaux

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises, selon le tableau suivant :

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

<10 mL/min	8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3000 mg/jour.

Situations cliniques particulières

La dose journalière de paracétamol efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/jour) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation.

Doses maximales recommandées :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).

Mode d'administration

Voie orale.
Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude.
Au cours d'états grippaux, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir.

Durée du traitement

La durée maximale du traitement est de 5 jours.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- en cas d'insuffisance hépatocellulaire 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,
- chez l'enfant de moins de 15 ans.
- en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

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

Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours.

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre

d’autres médicaments contenant du paracétamol. La prise de plusieurs doses en une administration peu gravement endommager le foie ; le cas échéant, le patient doit immédiatement appeler un médecin.

- respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2).

Précautions d’emploi

Liées à la présence de paracétamol :

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :

- de poids < 50kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d’insuffisance rénale (voir tableau rubrique 4.2),
- d'alcoolisme chronique et sevrage récent,
- de traitement concomitant avec des médicaments affectant la fonction hépatique (ex : médicaments potentiellement hépatotoxiques, médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450).
- De déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique)
- de malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation (voir rubrique 4.2).

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

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.

Liées à la présence de maléate de phéniramine :

Il est déconseillé de prendre pendant le traitement, des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l’alcool ou des sédatifs et des tranquillisants. En effet, l'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier) potentialisent l’effet sédatif des antihistaminiques.

Liées à la présence d’acide ascorbique :

La vitamine C doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de troubles du métabolisme du fer et chez les sujets déficients en Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase.

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

Une attention particulière doit être observée en cas d’antécédents de calculs rénaux. L'acide ascorbique ne doit pas être administré à des doses supérieures à 1 gramme (1000 mg) aux patients atteints de lithiase rénale.

Excipient à effet notoire:

Ce médicament contient 43 mg d’aspartam (E951) par sachet. L’aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Lies à la présence de paracétamol :

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 régulier 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.

+ 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).

Liées à la présence de maléate de phéniramine :

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient) :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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 dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs (liées à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

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

+ Autres médicaments atropiniques (liées à la présence de phéniramine) : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine.

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.

+ Morphiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

Liées à la présence d'acide ascorbique:

+ 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

Grossesse

LIE AU PARACETAMOL :

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. De nombreuses données chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence de risque malformatif ou de toxicité fœtale ou néonatale liés à l'utilisation du paracétamol. Des études épidémiologiques sur le neuro-développement des enfants exposées in utero au paracétamol montrent des résultats discordants.

LIE A L'ASSOCIATION PARACETAMOL / PHENIRAMINE / VITAMINE C :

Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation du paracétamol associé à la vitamine C et la phéniramine.

Par conséquent, par mesure de précaution, il est préférable ne pas utiliser RHINOFEBRAL SANS SUCRE chez la femme enceinte.

Allaitement

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque chez l'enfant allaité n'est pas connu. Par conséquent, il est déconseillé d'utiliser RHINOFEBRAL SANS SUCRE pendant l'allaitement.

Fertilité

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

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

RHINOFEBRAL SANS SUCRE a une influence importante 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, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs.

4.8. Effets indésirables

Liés à la présence de paracétamol :

Affections du système immunitaire

- Rares: réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rares: Réactions cutanées graves. Leur survenue impose l'arrêt du traitement.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rares: thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Investigations

Un risque de déséquilibre de l'INR peut survenir en cas d'association d'un AVK et de paracétamol à dose maximale (4g/j) pendant une durée de 4 jours minimum (voir rubrique 4.5).

Liés à la présence de maléate de phéniramine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (voir rubrique 5.1) :

- **Effets neurovégétatifs :**
  - sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement,
  - effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire,
  - hypotension orthostatique,
  - troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé,
  - incoordination motrice, tremblements,
  - confusion mentale, hallucinations,
  - plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.
- **Réactions d'hypersensibilité (rare) :**
  - érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire,
  - œdème, plus rarement œdème de Quincke,
  - choc anaphylactique.
- **Effets hématologiques :**
  - leucopénie, neutropénie,
  - thrombocytopénie,
  - anémie hémolytique.

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 présence de paracétamol :

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

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage 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

- Arrêter le traitement.
- 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.

Lié à la présence de maléate de phéniramine :

Le surdosage en phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié à la présence de Vitamine C :

Le surdosage en vitamine C peut entraîner des troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales).
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION, code ATC : R05X
RHINOFEBRAL SANS SUCRE agit en exerçant 3 actions pharmacologiques :

- une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve.
- une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies).
- une compensation en acide ascorbique de l'organisme.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Du paracétamol

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

- Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

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

Du maléate de phéniramine

Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1h à 1h30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale.

De la vitamine C

L'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Du paracétamol :

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, acide citrique anhydre, povidone, citrate de magnésium anhydre, aspartam (E951), arôme antillais (huiles essentielles de citron et d'orange, pulpe d'orange, rhum, vanille, maltol, citral, gamma-lactones, acide citrique sur support composé de maltodextrine, de gomme arabique et de sucre).

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4, 6 ou 8 sachets (papier/Aluminium/PE).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

- 34009 302 106 0 4 : 4 sachets (papier/aluminium/PE).
- 34009 302 106 1 1 : 6 sachets (papier/aluminium/PE).
- 34009 302 106 2 8 : 8 sachets (papier/aluminium/PE).

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.