

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RHINATHIOL PROMETHAZINE, sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Carbocistéine.....	2,0000 g
Chlorhydrate de prométhazine	0,0500 g

pour 100 ml de sirop.

1 cuillère-mesure de 5 ml contient 100 mg de carbocistéine, 2,5 mg de chlorhydrate de prométhazine.

1 cuillère à soupe de 15 ml contient 300 mg de carbocistéine, 7,5 mg de chlorhydrate de prométhazine.

Excipients : sodium, alcool, saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218).

Titre alcoolique volumique du sirop : 3,09% (V/V).

1 cuillère-mesure de 5 ml contient 3 g de saccharose et 122 mg d'éthanol anhydre.

1 cuillère à soupe de 15 ml contient 9 g de saccharose et 366 mg d'éthanol anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne.

Remarque : l'association d'un antitussif et d'un expectorant n'est pas justifiée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

RESERVE A L'ADULTE ET À L'ENFANT DE PLUS DE 2 ANS.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

Adulte

3 à 4 cuillères à soupe (15 ml) par jour.

Enfant

utiliser la cuillère-mesure fournie avec ce sirop :

- de 24 à 30 mois : 3 à 4 cuillères-mesure de 5 ml par jour,
- de 30 mois à 12 ans : 4 à 6 cuillères-mesure de 5 ml par jour,
- de 12 à 15 ans : 6 à 9 cuillères-mesure de 5 ml par jour.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la *prométhazine*.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment au parahydroxybenzoate de méthyle et autres sels de parahydroxybenzoate.
- Enfants de moins de 2 ans (voir rubrique 4.4).
- En raison de la présence de chlorhydrate de **prométhazine** :
 - Hypersensibilité aux antihistaminiques.
 - Antécédents d'agranulocytose.
 - Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques.
 - Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
 - En association avec la cabergoline et le quinagolide (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à ce médicament antitussif.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme d'hypothétiques facteurs de risque dans la survenue de mort subite du nourrisson, la prométhazine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans en raison du risque de dépression respiratoire fatale.

Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.

ATTENTION CE MEDICAMENT CONTIENT DE L'ALCOOL :

Le titre alcoolique du sirop est de 3,09% soit :
122 mg d'alcool par cuillère-mesure (5ml),
366 mg d'alcool par cuillère à soupe (15ml).

Ce médicament contient 3,09 % V/V d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 366 mg par cuillère à soupe de sirop, soit 1,46 g d'éthanol par dose journalière maximale, ce qui équivaut à 37 ml de bière ou 15 ml de vin maximum par jour. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Précautions d'emploi

Liées à la présence de carbocistéine

La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.

Liées à la présence de prométhazine

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.

Le chlorhydrate de prométhazine doit être utilisé avec prudence :

- 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 éventuelle hypertrophie prostatique.
- Chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines.
- En cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

En cas d'utilisation chez l'enfant, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser la prométhazine comme antitussif.

La prise de boissons alcoolisées et de médicament contenant de l'alcool (voir rubrique 4.5) est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.

Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Les antihistaminiques H1 doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de sédation. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée (voir rubrique 4.5).

Liées aux excipients

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 3 g de saccharose par cuillère-mesure et 9 g par cuillère à soupe, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 13 mg de sodium par 5 ml de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Les interactions mentionnées sont liées à la présence de **prométhazine**.

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

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 déprimeurs 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 contre-indiquées (voir rubrique 4.3) :

- **Dopaminergiques, hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) :** Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4) :

- **Autres médicaments sédatifs :** Potentialisation de l'effet sédatif des antihistaminiques H1.
- **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 véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations nécessitant une précaution d'emploi :

- **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon :** Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques.
Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte :

- **Antihypertenseurs :** Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- **Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) :** Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedidol, métoprolol, nébivolol) :** Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- **Dérivés nitrés et apparentés :** Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Aspect malformatif (1^{er} trimestre)

Les études chez l'animal :

- n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la carbocistéine,
- n'ont pas établi de données fiables de tératogenèse pour la prométhazine.

En clinique :

- il n'y a pas de données disponibles pour la carbocistéine,
- l'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Aspect foetotoxique (2^{ème} et 3^{ème} trimestres)

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un *antihistaminique anticholinergique* comme la *prométhazine* ont été rarement décrits des signes digestifs, liés aux propriétés

atropiniques des phénothiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3^{ème} trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

Allaitement

Compte tenu d'un passage faible mais réel des antihistaminiques dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la prométhazine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

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 machine, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament surtout en début de traitement.

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

4.8 Effets indésirables

Liés à la présence de carbocistéine

- Risque de surencombrement bronchique notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (voir rubrique 4.3 et 4.4).
- Réactions cutanées allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, urticaire et angio-œdème.
- Quelques cas d'érythème pigmenté fixe ont été rapportés.
- Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées).
Il est alors conseillé de réduire la dose.

Liés à la présence de prométhazine

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,
- effet anticholinergique à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire,
- hypotension orthostatique,
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration,
- incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé),
- confusion mentale, hallucinations,
- plus rarement, effets à type d'excitation, agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation

- érythème, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante,
- crise d'asthme,
- œdème, plus rarement œdème de Quincke,
- choc anaphylactique,
- photosensibilisation.

Effets hématologiques

- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle,
- thrombocytopénie,
- anémie hémolytique.

4.9 Surdosage

Signes d'un surdosage en prométhazine

Convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.
Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE
(R : système respiratoire).

Prométhazine

Antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale,
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques,
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques 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.

Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques ainsi que ceux d'autres bronchodilatateurs comme les amines sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La carbocistéine après administration par voie orale est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures.

La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Son élimination et celle de ses métabolites se fait essentiellement par le rein.

La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40 %.

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique est de 1,5 à 3 heures.

Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.

La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75 – 80 %.

La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.

La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites retrouvés dans l'urine, sulfoxyde notamment, représentent environ 20 % de la dose.

Variation physiopathologique : risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), colorant caramel poudre (E150), parfum cacao*, vanilline, alcool, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

***composition qualitative du parfum cacao** : alcoolature de vanille, alcoolat de cacao, additionné de vanilline, d'esters des acides : acétique, butyrique, caproïque, isobutyrique, valérique, d'esters des alcools : éthylique, butylique, amylique, hexylique, de solvant : alcool éthylique, propylène glycol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

125 ou 200 ml en flacon verre brun de type III serti avec une capsule en aluminium avec cuillère-mesure de 5 ml en polystyrène.

125 ou 200 ml en flacon verre brun de type III serti avec un bouchon sécurité enfant en polypropylène avec cuillère-mesure de 5 ml en polystyrène.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Sanofi-aventis France
1-13, bd Romain Rolland
75014 PARIS

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 309 090-8 ou 34009 309 090 8 9 : 125 ml en flacon (verre brun) + cuillère-mesure (Polystyrène)
- 222 854-6 ou 34009 222 854 6 7 : 125 ml en flacon (verre brun) avec bouchon-sécurité enfant (polypropylène) + cuillère-mesure (Polystyrène).
- 363 688-5 ou 34009 363 688 5 9 : 200 ml en flacon (verre brun) + cuillère-mesure (Polystyrène).

- 222 855-2 ou 34009 222 855 2 8 : 200 ml en flacon (verre brun) avec bouchon-sécurité enfant (polypropylène) + cuillère-mesure (Polystyrène).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

16 décembre 2007.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

6 juin 2012.

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.