

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**FLUISEDAL, sirop****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Benzoate de méglumine (exprimé en sel anhydre)
2,600 g
Polysorbate 20 0,300 g
Chlorhydrate de prométhazine 0,050 g

Pour 100 ml de sirop.

Une cuillère-mesure de 5 ml contient 130 mg de benzoate de méglumine, 15 mg de polysorbate 20, 2,5 mg de chlorhydrate de prométhazine, 3,6 g de saccharose.

Une cuillère à soupe (15 ml) contient 390 mg de benzoate de méglumine, 45 mg de polysorbate 20, 7,5 mg de chlorhydrate de prométhazine, 10,8 g de saccharose.

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

RESERVE A L'ADULTE, L'ENFANT 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 de 5 ml fournie avec ce sirop

- de 24 mois 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

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En raison de la présence de prométhazine:
 - o nourrisson (moins de 2 ans) (voir rubrique 4.4).
 - o antécédents d'agranulocytose,
 - o risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,
 - o risque de glaucome par fermeture de l'angle.
 - o allaitement (voir rubrique 4.6.)

Ce médicament est **DECONSEILLE** pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 appareil respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (voir rubriques 4.3 et 4.8).

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

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 des sulfites (métabisulfite de sodium) qui peuvent entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique.

En cas de diabète, de régime hypoglucidique, tenir compte de l'apport de 3,6 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml et 10,8 g par cuillère à soupe.

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.

Mises en garde liées à la présence de prométhazine:

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 (voir rubrique 4.3.).

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

Ce médicament est déconseillé chez les sujets âgés de 75 ans et plus.

La prométhazine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé dans la mesure où ils peuvent présenter :
 - 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 cardio-vasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines. Les phénothiazines pouvant allonger l'intervalle QT, la prudence est recommandée chez les patients traités présentant une bradycardie prononcée, une maladie cardiovasculaire, avec une forme héréditaire d'allongement de l'intervalle QT et une utilisation concomitante avec d'autres produits entraînant un allongement de l'intervalle QT
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).
- en cas d'utilisation concomitante de dépresseurs centraux (en raison d'un risque de dépression respiratoire).

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 médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (voir rubrique 4.5.).

La prise concomitante de prométhazine et de l'oxybate de sodium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Compte-tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets (UV) pendant le traitement.

Compte tenu de ses propriétés antihistaminiques H1 sédatives, la prométhazine doit être utilisée avec prudence en raison du risque de sédation. L'association avec d'autres médicaments sédatifs est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Compte-tenu des propriétés anticholinergiques de la prométhazine, un risque de constipation sévère voire d'entérocolite est majoré s'il est associé à d'autres médicaments anticholinergiques ou neuroleptiques (voir rubrique 4.5).

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

Les interactions mentionnées sont liées à la présence de prométhazine.

+ 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 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, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol.

+ 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.

+ Médicaments hypnotiques

Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Alcool (boisson ou excipient)

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

Eviter la prise de boisson 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 faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Lithium

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants (charbon)

Diminution de l'absorption des substances actives. Prendre les topiques, antiacides, ou adsorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ Anticholinestérasiques

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

+ Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques)

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

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

Risque accru de convulsions.

+ Médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques)

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

+ Médicaments conduisant à un allongement de l'intervalle QT

Une prudence particulière est requise lorsque la prométhazine est utilisée en même temps que d'autres produits conduisant à un allongement de l'intervalle QT, y compris des médicaments tels que les antipsychotiques, par exemple certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), benzamides (sulpiride, amisulpride, tiapride), le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, le citalopram, l'halofantrine, la méthadone, la pentamidine et la moxifloxacine.

+ Autres médicaments hypnotiques

Majoration de la dépression centrale.

+ Autres médicaments sédatifs

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

+ Autres médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Daxopétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges et de syncopes.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Morphiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La présence de benzoate de méglumine conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse.

- Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.
- Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du benzoate de méglumine lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

Effets liés à la présence de prométhazine :

- Aspect malformatif (1er trimestre) :

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal pour la prométhazine.

En clinique, l'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

- Aspect fœtotoxique (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 la prométhazine est à éviter, par mesure de précaution, au cours de la grossesse. Si l'administration de prométhazine a eu lieu en fin de grossesse, il convient d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

Allaitement

La présence de prométhazine conditionne la conduite à tenir en cas d'allaitement.

Le passage de la prométhazine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et plus encore des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du benzoate de méglumine, du polysorbate 20 ou de la prométhazine sur la fertilité chez l'Homme. Les études non cliniques disponibles avec la prométhazine ont montré un effet sur la fertilité chez le rongeur (voir rubrique 5.3).

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

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

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

4.8. Effets indésirables

Liés à la présence de méglumine :

- risque de surencombrement bronchique chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Liés à la présence de prométhazine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la prométhazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (voir rubrique 5.2):

- Affections du système nerveux :

- o sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement;

- o effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire;

- o hypotension orthostatique;

- o troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration;

- o dyskinésie, dyskinésie tardive, mouvements anormaux, incoordination motrice, tremblements (plus fréquents chez le sujet âgé), akathisie,

- o confusion mentale, hallucinations;

- o plus rarement, effets à type d'excitation: agitation, nervosité, insomnie,

- o syndrome malin des neuroleptiques, hyperactivité psychomotrice (fréquence indéterminée).

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- o érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante,

- o ?dème, plus rarement ?dème de Quincke,

- o choc anaphylactique,

- o photosensibilisation.

- Affections hématologiques et du système lymphatique :
 - leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle;
 - thrombocytopénie (fréquence indéterminée),
 - anémie hémolytique.
- Affections cardiaques :
 - allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes (fréquence indéterminée)
- Affections psychiatriques :
 - hallucinations, agressivité (fréquence indéterminée)

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

Signes d'un surdosage en prométhazine :

- convulsions (surtout chez l'enfant),
- troubles de la conscience, coma,
- un allongement de l'intervalle QT et des cas d'arythmies sévères d'évolution fatale ont été décrits lors du surdosage avec les phénothiazines.

Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTI-HISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE (R: système respiratoire, code ATC : R06AD02).

Prométhazine

La prométhazine, de la classe des phénothiazines à chaîne latérale aliphatique, est un neuroleptique antihistaminique H1, 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),
- un effet antidopaminergique.

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, les vaisseaux, l'intestin et les muqueuses conjonctivales et nasales. Ils exercent pour la plupart un effet antitussive, qui est modeste mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques ainsi que ceux d'autres bronchodilatateurs comme les aminés sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale 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, sulfoxide notamment, représentent environ 20 % de la dose.

Insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques : risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques disponibles sont issues de publications.

Polysorbate 20 : il n'a pas été mis en évidence de toxicité pour le développement embryofœtal chez le rat après administration de fortes doses par voie orale.

Prométhazine : il n'a pas été mis en évidence de potentiel tératogène de la prométhazine chez le rat, cependant un effet fœtotoxique a été démontré à forte dose. La prométhazine peut diminuer la fertilité chez la souris par effet sur le système nerveux central à fortes doses. La prométhazine à des doses élevées interfère avec la régulation endocrine des hormones sexuelles femelles chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide ascorbique, métabisulfite de sodium (E223), colorant glucosique (E150) (caramel obtenu par chauffage du saccharose ou d'autres sucres alimentaires), arôme caramel (solution de vanilline, pipéronal, gamma nonalactone, maltol, acétylméthylcarbinol dans le propylène glycol), saccharose, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

125 ml ou 250 ml flacon (verre brun) de type III, fermé par un bouchon en polyéthylène de type Vistop et avec cuillère-mesure (polystyrène) de 5 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRE DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE

181 - 183, RUE ANDRE KARMAN

BP 101

93303 AUBERVILLIERS CEDEX

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 306 310-7: 125 ml en flacon (verre brun) + cuillère-mesure (polystyrène) de 5 ml.
- 327 787-7: 250 ml en flacon (verre brun) + cuillère-mesure (polystyrène) de 5 ml.

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