

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FEBRILEX<sup>®</sup> Junior sirop

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

5 ml de sirop contient :

Paracétamol BP	125 mg
Chlorphénamine maléate BP	1 mg

Excipient(s) :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Sirop

Flacon PET brun contenant 150 ml de sirop.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

Fébrilex<sup>®</sup> sirop Junior combine plusieurs actions :

Le paracétamol a une activité antalgique et antipyrétique.

La chlorphénamine a une action anti-allergique.

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Ce médicament est indiqué chez l'enfant de plus de 2 ans lors de rhumes, rhinites, rhinopharyngites et états grippaux accompagnés :

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

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Voie orale.

Enfants de 2 à 6 ans : 5 ml de sirop 3 à 4 fois par jour.

Enfants de 6 à 12 ans : 5 à 10 ml de sirop 3 à 4 fois par jour.

Enfants de plus de 12 ans : 15 ml de sirop 3 à 4 fois par jour.

Ne pas dépasser les dosages indiqués.

Le traitement sera le plus court possible et ne dépassera pas quelques jours (5 jours maximum).

La dose quotidienne ne peut être supérieure à 2 g dans les situations suivantes :

- Insuffisance hépatique
- Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique)
- Alcoolisme chronique

### Insuffisance rénale:

En cas d'insuffisance rénale modérée et aiguë, la dose de paracétamol doit être réduite :

<b>Filtration glomérulaire</b>	<b>Dose (paracétamol)</b>
10 - 50 ml/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 ml/min	500 mg toutes les 8 heures

### Sujets âgés :

L'utilisation chez les personnes âgées doit être évitée (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), en particulier chez :

- les patients présentant un délire ou un risque accru de délire ;
- les patients atteints de démence et de déficiences cognitives dues à des effets indésirables sur le SNC ;
- les hommes présentant des symptômes au niveau des voies urinaires inférieures ou une hyperplasie bénigne de la prostate.

Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et / ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Glaucome par fermeture de l'angle. Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques (chlorphénamine).
- Insuffisance hépatocellulaire (contre-indication liée à la présence du paracétamol)

L'usage du sirop Fébrilex Junior est contre-indiqué chez l'enfant de moins 2 ans.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Liées à la présence de paracétamol

- Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut nuire à la santé.
- La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d'éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément.
- Prendre en une seule fois une dose équivalente à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie ; il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9).
- La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adultes très maigres (< 50 kg). La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2).
- Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque d'apparition d'hépatotoxicité et qui peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- Chez les enfants et adolescents traités avec 60 mg/kg de paracétamol par jour, l'association avec un autre antipyrétique n'est pas justifiée, sauf en cas d'inefficacité.

- La prudence est de mise en cas d'administration de paracétamol chez des patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique.
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.

#### Liées à la présence de chlorphénamine

- Hypertension intraoculaire, y compris glaucome ;
- Hypertension ou maladies cardiovasculaires sévères ;
- Bronchite, bronchectasie ou asthme ;
- Insuffisance rénale ;
- Obstruction du duodénum et du pylore ; ulcère gastro-duodéal avec sténose ;
- Épilepsie.

Chez certains patients, les propriétés anticholinergiques de la chlorphénamine peuvent provoquer une somnolence, des étourdissements, une vue trouble et des troubles psychomoteurs, ce qui peut altérer considérablement l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Les effets de l'alcool peuvent être renforcés ; dès lors, la consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement. Ne pas utiliser avec d'autres produits contenant des antihistaminiques.

#### Population pédiatrique

Les enfants ont plus de risque d'éprouver des effets anticholinergiques neurologiques et de présenter une excitation paradoxale (p. ex. énergie accrue, agitation ou nervosité).

#### Sujets âgés

L'utilisation chez les personnes âgées est à éviter car avec l'âge, les effets anticholinergiques puissants et la clairance réduite augmentent le risque de toxicité.

Éviter l'utilisation :

- chez les patients présentant un délire ou un risque accru de délire, car ce médicament peut induire un délire ou l'aggraver ;
- chez les patients atteints de démence et de déficiences cognitives dues à des effets indésirables sur le SNC ;
- chez les hommes présentant des symptômes au niveau des voies urinaires inférieures ou une hyperplasie bénigne de la prostate, car une diminution de la production de l'urine et une rétention urinaire peuvent se produire.

FEBRILEX JUNIOR contient du saccharose. Les patients souffrant de problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne devraient pas prendre ce médicament.

FEBRILEX JUNIOR contient du propylène glycol. L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés.

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

#### Liées à la présence de paracétamol

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs), etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.

- Colestyramine : la colestyramine peut réduire l'absorption du paracétamol. Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.
- Inducteurs enzymatiques et alcool : le risque d'hépatotoxicité peut être accru en d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- Probenécide : le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec du probénécide.
- Zidovudine : l'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés.
- Antagonistes de la vitamine K : un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier du International Normalised Ratio (INR) est recommandé.
- Lamotrigine : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique.
- Métoprolol et dompéridone : résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.
- Interaction avec tests diagnostiques : l'administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phototungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase.
- Chloramphénicol : le paracétamol multiplie par 5 la demi-vie d'élimination du chloramphénicol.

#### Liées à la présence de chlorphénamine

Potentialisation des déprimeurs du système nerveux central (hypnotiques, anesthésiques ...). Prendre en compte la potentialisation des effets atropiniques centraux en cas d'association avec d'autres substances anticholinergiques (autres antihistaminiques, antidépresseurs, imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide).

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de maléate de chlorphénamine chez la femme enceinte. Fébrilex junior n'est pas recommandé pendant la grossesse.

##### Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de maléate de chlorphénamine/métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. Fébrilex junior n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

### Fertilité

On ne dispose pas de données cliniques adéquates concernant l'effet de ce médicament sur la fertilité masculine ou féminine

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

Du fait de la présence d'un antihistaminique, l'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence associés à l'emploi de ce médicament.

### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence d'occurrence.

La convention suivante est utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence: Très fréquent ( $>1/10$ ), fréquent ( $>1/100, <1/10$ ), peu fréquent ( $>1/1.000, <1/100$ ), rare ( $>1/10.000, <1/1.000$ ), très rare ( $<1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### *Liés à la présence du paracétamol*

<i>Classes de systèmes d'organes</i>	<i>Rare (<math>\geq 1/10.000, &lt; 1/1.000</math>)</i>	<i>Très rare (<math>&lt; 1/10.000</math>)</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie, leucopénie, pancytopenie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose	anémie
Affections du système immunitaire	réactions allergiques	réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	choc anaphylactique
Affections du système nerveux	mal de tête		
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation		
Affections hépatobiliaires	troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère	hépatotoxicité	hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.	
Affections du rein et des voies urinaires		pyurie stérile (urine trouble)	néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	étourdissements, malaise		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	surdosage et intoxication		

*Liés à la présence de la chlorphénamine*

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (>1/100, <1/10)	Rare (>1/1.000, <1/100)	Très rare (>1/10.000, <1/1.000)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				anémie hémolytique, dyscrasie sanguine
Affections du système immunitaire			réactions allergiques (éruption cutanée, urticaire, réactions anaphylactiques)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				anorexie
Affections psychiatriques			confusion mentale ou excitation chez les patients âgés	confusion, agitation, irritabilité, cauchemars, dépression
Affections du système nerveux	sédation, somnolence trouble de l'attention, troubles de la coordination, étourdissements			
Affections oculaires		troubles de l'accommodation, vue trouble	yeux secs	
Affections cardiaques				palpitations cardiaques, tachycardie
Affections respiratoires				sécrétions plus épaisses

Affections gastro-intestinales		sécheresse de la bouche, constipation		intolérances digestives
Affections du rein et des voies urinaires				rétenion urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue		

#### 4.9. Surdosage

##### Lié au paracétamol

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatique et chez les adultes très maigres (< 50 kg).

L'hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l'absence de symptômes.

Symptômes :

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

Un surdosage important (à partir de 10 g chez les adultes et 150 mg/kg chez les enfants) entraîne une toxicité hépatique aiguë, avec cytolysé hépatique, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort. Des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont également été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l'administration).

Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en cas de présence des facteurs de risques précités.

Procédure d'urgence :

- Hospitalisation immédiate
- Prélèvement sanguin, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol
- Administration de l'antidote N-acétylcystéine, en intraveineuse ou par voie orale, si possible dans les 8 heures après ingestion
- Administration de charbon actif, si possible dans un délai d'une heure après l'ingestion
- Traitement symptomatique.

##### Lié à la chlorphénamine

**Chez l'enfant:** excitation avec agitation, hallucinations, ataxie, incoordination, athétose et convulsions. Ces dernières surviennent par intermittence, tremblements et mouvements athétosiques peuvent en être le prodrome. Pupilles fixes et dilatées, rougeur des téguments (face) et hyperthermie sont des signes fréquents qui rappellent l'intoxication atropinique. La

phase terminale s'accompagne d'un coma qui s'aggrave avec un collapsus cardio-respiratoire. La mort peut survenir dans un délai de 2 à 98 heures.

**Chez l'adulte:** le tableau est différent: la dépression et le coma peuvent précéder la phase d'excitation et de convulsions.

Traitement du surdosage: traitement symptomatique et de soutien.

Les convulsions du système nerveux central peuvent être traitées par l'administration intraveineuse de diazépam. Dans les cas sévères, on peut avoir recours à l'hémo-perfusion, éventuellement associée à une respiration assistée et à l'administration d'un anticonvulsivant. (Injecter du diazépam en I.V. lente: 0,1 à 0,2 mg/kg; l'injection peut être renouvelée jusqu'à 4 fois par 24 heures).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classification pharmacologique : Anilides

ATC code: N02BE

Paracétamol : Analgésique / Antipyrétique

Chlorphénamine maléate : Antihistaminique H1

La chlorphénamine bloque de façon réversible les récepteurs H1 au niveau périphérique. La chlorphénamine possède également une activité anticholinergique.

En cas de rhinite allergique, elle agit en bloquant la libération de médiateurs inflammatoires, ce qui permet de prévenir ou d'atténuer les symptômes et l'œdème.

Le paracétamol possède de propriétés antipyrétiques et analgésiques. Il agit principalement sur le système nerveux central.

L'association de chlorphénamine et de paracétamol traite les symptômes de la rhinite allergique, dont la rhinorrhée, l'irritation nasale, les maux de tête et/ou la fièvre

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol est rapidement et complètement absorbé. Il est peu lié aux protéines plasmatiques (20 à 50%) et sa diffusion est rapide.

Le paracétamol est métabolisé au niveau du foie et suit deux voies métaboliques majeures. Il est éliminé dans les urines sous forme glucuronoconjuguée (60 à 80 %) et sous forme sulfoconjuguée (20 à 40%). Une petite fraction (moins de 4%) est transformée avec l'intervention du cytochrome P 450 en un métabolite formé par voie oxydative et qui aurait été impliqué dans l'hépatotoxicité du paracétamol à fortes doses; en effet, aux doses thérapeutiques, ce métabolite est éliminé par conjugaison avec le glutathion. La capacité de conjugaison n'est pas modifiée chez le sujet âgé et la cinétique est linéaire pour des doses allant jusqu'à 7 g. En cas d'intoxication massive, la capacité de conjugaison est dépassée, et le métabolite hépatotoxique voit sa quantité augmenter.

Aux doses thérapeutiques, le pic de concentration plasmatique est atteint après 30 minutes à 1 heure et la durée de la demi-vie est d'environ 3 heures.

Le maléate de chlorphénamine est résorbé de manière rapide et quasi complète par le tractus gastro-intestinal. Il apparaît dans le plasma après 30 à 60 minutes et les pics de concentration plasmatique sont atteints après 2 à 6 heures. La demi-vie plasmatique moyenne est de 20

heures environ chez les adultes (de très grandes différences sont enregistrées) ; chez les enfants, elle est nettement plus courte. Des études in vitro ont montré une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 70 %. La chlorphénamine est métabolisée dans le foie et excrétée dans l'urine, principalement sous forme de déméthylchlorphénamine et de didesméthylchlorphénamine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Propylèneglycol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), aspartame (E951), acide citrique, saccharose, gomme xanthane, essence de cerise, colorant ponceau 4R (E124), eau purifiée.

### **6.2. Incompatibilités**

Aucune incompatibilité enregistrée à ce jour.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Tenir à l'abri de la chaleur et de la lumière.

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon plastique en polytéréphtalate d'éthylène à usage pharmaceutique non parentéral.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. DISPENSATION**

Vente sans ordonnance

Vente sur ordonnance

## **8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Exphar sa

Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II

Avenue Thomas Edison 105

1402 Thines, Belgique

Tel : +32 67 68 84 05

Fax : +32 67 68 84 19

## **9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT**

GRACURE Pharmaceuticals Ltd.

E-1105, Industrial Area, Phase-III,

Bhiwadi, District Alwar (Rajasthan), Inde

Tel : + 91.11.259.207.48

Fax : + 91.11.259.207.47

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Mars 2020