

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FEBRILEX +<sup>®</sup> 125 mg/5 mg/1 mg, sirop

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 ml de sirop contient :

Paracétamol BP	125 mg
Dextrométhorphane sous forme de bromhydrate BP	5 mg
Chlorphénamine maléate BP	1 mg

Excipients à effet notoire : FEBRILEX + contient du saccharose, du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), de l'aspartame (E951) et du propylène glycol (E1520).

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

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

Le paracétamol a une activité antalgique et antipyrétique.

La chlorphénamine a une action anti-allergique.

Le dextrométhorphane est un antitussif puissant.

- Traitement symptomatique des toux non productives gênantes et/ou des états congestifs au cours des affections respiratoires notamment irritatives ou allergiques accompagnées de céphalée et/ou de fièvre.
- Rhinite aiguë, rhinite allergique, congestion bronchique, coryza grippal.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

- Enfants de 6 à 12 ans : 5 à 10 ml de sirop 3 à 4 fois par jour.
- Adultes et enfants de plus de 12 ans et à partir de 50 kg : 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).

Pour les adultes de moins de 50 kg, la dose journalière maximale de paracétamol à respecter est de 60 mg/kg/jour.

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 doit être réduite :

Filtration glomérulaire	Dose
10 - 50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

- Sujets âgés

Sur base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. 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 respiratoire, toux de l'asthmatique (dextrométhorpane).

Association avec les IMAO, (dextrométhorpane).

Phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartame.

L'usage du Fébrilex+ sirop est contre-indiqué chez l'enfant de moins 6 ans.

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

##### **Mises en garde**

- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Les toux productives sont à respecter.
- Tout traitement antitussif sera précédé d'une recherche de la cause de la toux. 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 le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adultes très maigres (<50 mg). 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 les 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 à 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.

### Précautions d'emploi

Du fait de la présence de paracétamol: surveiller par principe la fonction rénale, en cas d'administration prolongée ou d'insuffisance rénale, bien qu'aucune néphrotoxicité due au paracétamol n'ait été démontrée chez l'homme dans des conditions normales d'emploi.

Du fait de la présence d'un anti-histaminique: (chlorphénamine maléate)

L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier) qui potentialisent l'effet sédatif des anti-histaminiques est à éviter pendant le traitement.

Du fait de la présence d'un dérivé morphinique (dextrométhorphan).

La prudence est de mise en cas de trouble hépatique.

FEBRILEX + 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.

#### 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 cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool. La dose maximale 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 possibilité d'induction du métabolisme hépatique.
- *Métoclopramide et dompéridone* : résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.
- *Interaction avec les 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 phosphate oxydase-peroxydase.

#### 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).

#### Liées à la présence de dextrométhorphan

Ne pas associer avec des inhibiteurs non sélectifs de la MAO, des analgésiques morphiniques, l'alcool, l'amiodarone, la fluoxétine, l'halopéridol, la paroxétine, le propafénone, la quinidine et la thioridazine.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Par mesure de prudence, ce médicament ne sera pas administré aux femmes enceintes ou susceptibles de l'être. L'utilisation pendant la période d'allaitement est déconseillée.

#### 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

#### Paracétamol

Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1-10$ ), peut fréquent ( $\geq 1/1.000, < 1-100$ ), rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), très rare ( $< 1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Troubles hématologiques et du système lymphatique :

Très rare ( $< 1/10.000$ ) : thrombocytopénie, leucopénie, pancytonpénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose,

Fréquence indéterminée : anémie.

- Troubles du système immunitaire :

Rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) : réactions allergiques,

Très rare ( $< 1/10.000$ ) : réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement,

Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.

- Troubles du système nerveux :

Rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) : mal de tête.

- Troubles gastro-intestinaux :

Rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) : douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation.

- Troubles hépatobiliaires :

Rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) : Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère,

Très rare ( $< 1/10.000$ ) : hépatotoxicité,

Fréquence indéterminée : hépatite.

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

Rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) : prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire,

Très rare ( $< 1/10.000$ ) : de très rare cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.

- Affections du rein et des voies urinaires :

Très rare ( $< 1/10.000$ ) : oyurie stérile (urine trouble),

Fréquence indéterminée : néphropathies (interstitielle, néphrite, nécrose tubulaire) suite à utilisation prolongée de fortes doses.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) : étourdissements, malaise.

- Lésions, intoxication et complication procédurales :

Rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) : surdosage et intoxication.

### Chlorphénamine

Effets atropiniques : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, dysurie, confusion mentale ou excitation chez le sujet âgé.

Ces troubles régressent à l'arrêt du traitement.

### Dextrométhorphane

Exceptionnellement apparition de constipation, somnolence, excitation, confusion mentale, vertige, nausée, vomissement, bronchospasme, réactions cutanées allergiques.

### 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.

#### 4.9. Surdosage

##### Paracétamol

Chez l'adulte ayant une fonction hépatique normale, la dose toxique est de 150 mg/kg (en une prise), correspondant à environ 10 g pour un adulte de 70 kg.

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 enzymatiques et chez les adultes très maigres (< 50 kg).

Il faut rappeler qu'un surdosage massif associé à une déplétion en glutathion supérieure à 70% (ce qui requiert théoriquement chez l'adulte l'absorption de 15 g de paracétamol et chez l'enfant une dose égale ou supérieure à 150 mg/kg de poids corporel) entraîne la formation en quantité accrue de métabolite réactif qui, ne pouvant être détoxifié, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible. L'accumulation du paracétamol due à un déficit du métabolisme n'a pas été observée aux doses thérapeutiques. La déplétion en glutathion, qui pourrait augmenter le risque de toxicité, ne se produit généralement pas.

##### Symptômes :

Les symptômes précoces, qui peuvent ne survenir que 12 heures après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique, peuvent comprendre : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales et transpiration. Les preuves cliniques et biologiques d'atteinte hépatique peuvent apparaître plus tardivement (48 à 72 heures).

Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage au paracétamol, le patient doit être hospitalisé sans retard et les concentrations sériques doivent être déterminées aussi rapidement que possible dès la 4<sup>e</sup> heure suivant l'ingestion.

Des valeurs supérieures à 200 µg/ml à la 4<sup>e</sup> heure ou à 50 µg/ml à la 12<sup>e</sup> heure permettent de suspecter un risque élevé de nécrose hépatique.

Les tests fonctionnels hépatiques habituels doivent être pratiqués précocement et répétés à intervalles réguliers (24 heures).

##### Traitement :

Le traitement du surdosage en milieu spécialisé comprend l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine.

Un traitement précoce peut assurer une récupération fonctionnelle complète.

Le schéma suivant est proposé pour l'administration de N-acétylcystéine : dose initiale de 150 mg/kg en 30 minutes, puis 50 mg/kg en 4 heures et 100 mg/kg pendant les 16 heures suivantes. Un contrôle précoce régulier (toutes les 24 heures) de la fonction hépatique est hautement recommandé.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classification pharmacologique : Préparations pour la toux et le rhume

ATC code: R05

Paracétamol - Analgésique / Antipyrétique  
Chlorphénamine maléate - antihistaminique H1  
Bromhydrate de dextrométhorphan - antitussif puissant

## 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, 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. 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.

Le dextrométhorphan est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie et excrété sous forme inchangée ou sous forme de métabolite déméthylé.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Propylène glycol (E1520), 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. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'A.M.M.**

Exphar sa  
Zoning Industriel de Nivelles Sud, Zone II  
Avenue Thomas Edison 105  
1402 Thines - BELGIQUE  
Tel : +32 (0)67 68 84 05  
Fax : +32 (0)67 68 84 19

**9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT**

Gracure Pharmaceuticals Ltd.  
E-1105, Industrial Area, Phase-III  
Bhiwadi, District Alwar (Rajasthan), Inde  
Phone +91 11 41030748  
Fax +91 11 25920747

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

Janvier 2019