

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FEBRILEX 500 mg/5 mg/2 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de paracétamol, 5 mg de chlorhydrate de phényléphrine et 2 mg de maléate de chlorphénamine.

Excipients:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes de la rhinite allergique et vasomotrice et de la sinusite accompagnée de fièvre et/ou de céphalées chez l'adulte de plus de 15 ans et de poids corporel supérieur à 50 kg.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament est réservé à l'adulte (adolescent de plus de 15 ans et de poids corporel supérieur à 50 kg).

Adulte : 1 comprimé, 2 à 4 fois par jour avec un intervalle de 4 heures entre chaque prise.

Le traitement sera aussi court que 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 :

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

4.3. Contre-indications

FEBRILEX® est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une hypersensibilité connue à l'un des composants figurant dans la rubrique "Composition".

FEBRILEX® est contre-indiqué chez les patients qui sont traités par des inhibiteurs des monoamines oxydases (I.M.A.O.) ou dans les deux semaines suivant l'interruption d'un tel traitement. L'inhibition de la dégradation de la phényléphrine peut entraîner une forte augmentation de l'activité adrénergique.

Les sympathicomimétiques (phényléphrine) sont contre-indiqués en cas d'hypertension non contrôlée et d'affection cardio-vasculaire grave. FEBRILEX® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou en présence de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral.

Compte tenu des propriétés anticholinergiques de la chlorphénamine, FEBRILEX® est contre-indiqué chez les patients souffrant d'un glaucome à angle fermé ou d'hypertrophie de la prostate.

L'utilisation de FEBRILEX est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans et de poids corporel inférieur à 50 kg.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.
- 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.

Phényléphrine

Une prudence particulière s'impose en cas d'administration à des patients atteints d'affections cardio-vasculaire, d'hyperthyroïdie ou de diabète.

La prudence est également indiquée en cas d'administration simultanée d'anesthésiques qui sensibilisent le myocarde aux sympathicomimétiques (p.ex. trichloréthylène, cyclopropane,

halothane), en cas d'administration simultanée d'autres sympathicomimétiques, en cas d'asthme et en cas de risque accru d'artériosclérose cérébrale.

Chlorphénamine

En raison de la présence de maléate de chlorphénamine, il faut également faire preuve de prudence en cas de prise simultanée d'autres médicaments à effet sédatif, tels que des neuroleptiques, des anxiolytiques et des somnifères.

Une prudence s'impose en cas d'asthme, d'obstruction du col vésical, d'insuffisance hépatique, d'obstruction pyloro-duodénale et d'ulcère peptique avec sténose.

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

Liées à la présence du 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.
- **Lamotrogine** : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique.
- **Métoclopramide 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.

Liées à la présence de la phényléphrine.

Les inhibiteurs des monoamines-oxydases ainsi que les antidépresseurs tricycliques et la guanéthidine potentialisent l'effet hypertenseur de la phényléphrine.

FEBRILEX® ne peut être utilisé dans les 2 semaines qui suivent l'interruption d'un traitement aux inhibiteurs des monoamines oxydases.

Liées à la présence de la chlorphénamine.

Potentialisation des dépresseurs du système nerveux central : hypnotiques, anesthésiques, sédatifs, alcool, ...

Potentialisation des effets atropiniques centraux en cas d'association avec d'autres anticholinergiques : antihistaminiques, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antiparkinsoniens, anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide.

Les effets atropiniques se traduisent par les symptômes suivants : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire, confusion mentale ou excitation chez les patients âgés.

L'alcool, les sédatifs, les tranquillisants et les hypnotiques peuvent renforcer l'effet sédatif de la chlorphénamine.

L'action des β -bloquants peut être réduite par les antihistaminiques tandis que les effets des anticholinergiques peuvent être renforcés.

4.6. Grossesse et allaitement

À défaut de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament doit être déconseillée pendant la grossesse. Son utilisation doit également être évitée pendant l'allaitement, car de petites quantités d'antihistaminique et de phényléphrine sont excrétées dans le lait maternel et peuvent respectivement provoquer de l'agitation et de l'hypertension chez le nouveau-né.

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

Ce médicament pouvant entraîner de la somnolence et des troubles de l'accommodation, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines seront particulièrement vigilants afin d'éviter les accidents.

L'absorption de boissons alcoolisées et de sédatifs augmente encore l'état de somnolence.

4.8. Effets indésirables

Liés à la présence du 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 ($< 1/10.000$) : pyurie 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.

Liés à la présence de la chlorphénamine.

Somnolence diurne.

Effets atropiniques: sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire, confusion mentale ou excitation chez les patients âgés.

Intolérances digestives.

Des phénomènes d'excitation paradoxale ont été rapportés chez les enfants.

D'exceptionnelles réactions d'hypersensibilité au paracétamol et plus souvent au maléate de chlorphénamine ont été rapportées : rash cutané, urticaire, réactions de type anaphylactique.

Liés à la présence de la phényléphrine.

Céphalées, nervosité, insomnie, stimulation centrale, anxiété, états psychotiques, confusion, irritabilité, mal de tête, anorexie, nausée ou vomissements.

Hypertension, palpitations, tachycardie et troubles de la vision. Exceptionnellement des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments contenant de la phényléphrine, notamment en cas de non-respect des contre-indications ou des mises en garde.

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

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

Une insuffisance hépatique préexistante et une consommation chronique d'alcool peuvent abaisser le seuil de toxicité. 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 du métabolite réactif qui, ne pouvant être détoxiqué, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, 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). 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.

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^{ème} heure suivant l'ingestion.

Des valeurs supérieures à 200 µg/ml à la 4^{ème} heure ou à 50 µg/ml à la 12^{ème} 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).

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

L'absorption accidentelle de grandes quantités de chlorphénamine provoquera chez les jeunes enfants une stimulation centrale et des réactions anticholinergiques. Elles peuvent s'exprimer par de l'agitation, des hallucinations, de l'ataxie et des convulsions d'une part, et par la dilatation des pupilles, la sécheresse buccale, des rougeurs du visage, une hyperthermie et des troubles gastro-intestinaux d'autre part.

Chez les adultes, un effet dépresseur central, caractérisé par de la somnolence et un coma éventuel, est principalement observé.

Les intoxications aiguës dues à la phényléphrine sont caractérisées notamment par une hypertension, des palpitations, des troubles de la miction et de l'irritabilité.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

FEBRILEX® se compose d'une association d'un sympathicomimétique, le chlorhydrate de phényléphrine, et d'un antihistaminique, le maléate de chlorphénamine et d'un antalgique antipyrétique, le paracétamol.

- Phényléphrine: c'est un sympathicomimétique à action essentiellement directe sur les récepteurs α -adrénergiques.

En administration orale ou en application locale, il provoque une décongestion de la muqueuse nasale et dégage les voies respiratoires supérieures.

Aux doses thérapeutiques, la phényléphrine n'a pas d'influence stimulante sur les récepteurs β -adrénergiques du cœur (récepteur β_1). La phényléphrine ne stimule pas les récepteurs β_2 -adrénergiques.

- Maléate de chlorphénamine : c'est un antihistaminique appartenant au groupe des alkylamines. Il s'agit d'un antagoniste compétitif du récepteur H1. Il n'active pas l'histamine et n'empêche pas sa libération. Le maléate de chlorphénamine a un léger effet anticholinergique et sédatif.
- Paracétamol : Il exercerait son activité antalgique périphérique par élévation des seuils de la sensation douloureuse.
Son activité antipyrétique serait due à une action sur les centres hypothalamiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, la phényléphrine est résorbée de manière rapide mais irrégulière. Dans le tractus gastro-intestinal et dans le foie, la phényléphrine est métabolisée par la monoamine oxydase. La demi-vie plasmatique est de 2 à 3 heures environ.

Approximativement 80 % de la dose orale est excrétée dans l'urine endéans les 24 heures, principalement sous forme de produits sulfoconjugués de la phényléphrine et de m-hydroxyphényl glycol ; environ 30 % sont excrétés sous forme d'acide m-hydroxy mandélique non-conjugué.

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 diméthylchlorphénamine et de didesméthylchlorphénamine.

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 glucuronocconjuguée (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.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon sodique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, benzoate de sodium (E211), laurylsulfate de sodium, polyvinyl pyrrolidone, tartrazine (E102), stéarate de magnésium, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité à une température ne dépassant pas 30°C. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimés ronds jaunes munis d'une barre de sécabilité.

Pochette de 4 comprimés en strip alu-alu. Boîte de 50 pochettes ou de 20 pochettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Exphar s.a.
Zoning Industriel Nivelles Sud - Zone II
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines
Belgique
Phone +32.67.68.84.00
Fax +32.67.68.84.19

8. DISPENSATION

Vente sans ordonnance Vente sur ordonnance

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Milan Laboratories (India) PVT. LTD.
Plot no 35, 36, 63-67 & 87, Jawahar Co.Op. Industrial Estate, ltd
Kamothe, Panvel (Navi Mumbai), District Raigad, 410209
Maharashtra Estate
India

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Janvier 2019