1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FERVEX ENFANTS SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 280 mg
Acide ascorbique (vitamine C)..... 100 mg
Maléate de phéniramine..... 10 mg

Pour un sachet.

Excipients à effet notoire : alcool benzylique (0,3 mg par sachet), rouge allura AC (E129) (0,01 mg par sachet), jaune orangé S (E110) (0,2 mg par sachet), éthanol (0,004 mg par sachet) et du benzoate de sodium (E211) (0,004 mg par sachet) dans l'arôme (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable en sachet.

Poudre granulée rose clair à rose foncé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FERVEX ENFANTS SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet est indiqué chez l'enfant (à partir de 6 ans) dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Cette présentation est réservée à l'enfant (à partir de 6 ans).

Poids (âge)	Dose par prise	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale

21 kg - 25 kg (environ 6 à 10 ans)	1 sachet (280 mg paracétamol 10 mg phéniramine 100 mg vitamine C)	12 heures minimum	2 sachets (560 mg paracétamol 20 mg phéniramine 200 mg vitamine C)
26 kg - 40 kg (environ 10 à 12 ans)	1 sachet (280 mg paracétamol 10 mg phéniramine 100 mg vitamine C)	8 heures minimum	3 sachets (840 mg paracétamol 30 mg phéniramine 300 mg vitamine C)
41 kg - 50 kg (environ 12 à 15 ans)	1 sachet (280 mg paracétamol 10 mg phéniramine 100 mg vitamine C)	6 heures minimum	4 sachets (1120 mg paracétamol 40 mg phéniramine 400 mg vitamine C)

Patients insuffisants rénaux

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises, selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle minimal d'administration
?50 mL/min	4 heures
10-50 mL/min	6 heures
<10 mL/min	8 heures

La dose totale de paracétamol (prenant en compte l'ensemble des autres médicaments contenant du paracétamol dans leur formule) ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour sans dépasser 3 g/jour.

Situations cliniques spéciales

La dose journalière de paracétamol efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans excéder 3 g/jour) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,

- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation.

Mode d'administration

Voie orale.

Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude.

Fréquence d'administration

Les prises doivent être espacées d'au moins 12 heures chez les enfants de 21 kg à 25 kg, d'au moins 8 heures chez les enfants de 26 kg à 40 kg et d'au moins 6 heures chez les enfants de 41 kg à 50 kg.

Durée de traitement

La durée maximale de traitement est de 3 jours.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère,
- En cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- En cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques,
- Chez l'enfant de moins de 6 ans,

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de fièvre élevée ou persistante, ou de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 3 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

Mises en garde spéciales

Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours.

Pour éviter un risque de surdosage :

- Vérifier l'absence de paracétamol, de phéniramine, ou d'autres antihistaminiques dans la composition d'autres traitements concomitants (y compris si ce sont des médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- Respecter les doses maximales recommandées :

  - chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique 4.9),

  - chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique 4.9),

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).

De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées sévères, l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi

Liées à la présence de paracétamol :

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :

- de poids < 50kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (voir tableau rubrique 4.2),
- d'alcoolisme chronique,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation (voir rubrique 4.2).

En cas de découverte d'une hépatite virale aigüe, il convient d'arrêter le traitement.

La consommation d'alcool pendant le traitement n'est pas recommandée.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux utilisant des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Liées à la présence de maléate de phéniramine :

L'absorption de boissons alcoolisées, d'oxybate de sodium ou de sédatifs (barbituriques en particulier) qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques est à éviter pendant le traitement (voir rubrique 4.5).

Liées à la vitamine C :

La vitamine C doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de troubles du métabolisme du fer et chez les sujets avec une déficience de la Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase.

Liées aux excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 0,3 mg d'alcool benzylique par sachet. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient des agents colorants azoïques, le jaune orangé S (E110) et du rouge allura AC (E129) qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient des traces de benzoate de sodium (E211) par sachet.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,004 mg d'alcool (éthanol) par sachet. La quantité par sachet équivaut à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin, ce qui n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

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

Liées à la présence de paracétamol :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Antivitamine K

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

- Flucloxacilline

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

- Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase- peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées à la présence de maléate de phéniramine :

Associations déconseillées

- **Alcool (boisson ou excipient)**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H_1. 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.

- **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 à prendre en compte

- **Autres médicaments atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine.**

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

- **Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.**

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

- **Anticholinestérasiques**

Risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par le maléate de phéniramine.

- **Morphiniques**

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation du paracétamol associé à la vitamine C et à la phéniramine.

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontre l'absence de toute malformation ou de toute toxicité f?tale/néonatale liées à l'utilisation du paracétamol. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

Par conséquent, par mesure de précaution, FERVEX ENFANTS SANS SUCRE granulés pour solution buvable en sachet n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Allaitement

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque chez l'enfant allaité n'est pas connu. Par conséquent, FERVEX ENFANTS SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

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

FERVEX ENFANTS SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet à une influence importante 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, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs.

4.8. Effets indésirables

Liés à la présence de paracétamol :

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la f açon suivante :

- Très fréquent (?1/10)
- Fréquent (?1/100 à <1/10)
- Peu fréquent (?1/1 000 à <1/100)
- Rare (?1/10 000 à <1/1 000)
- Très rare (<1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système-organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombopénie, Neutropénie, Leucopénie,
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	réaction anaphylactique (incluant hypotension)[1], choc anaphylactique[1], angioedème (?dème de Quincke)[1].
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Acidose pyroglutamique chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la déplétion du glutathion.
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Diarrhées, Douleurs abdominales.
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Augmentation des enzymes hépatiques.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire[1], Erythème[1], Rash cutané[1], Purpura[2].
	Très rare	Réactions cutanées graves[1].

1La survenue de ces effets impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

2La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical.

Liés à la présence de maléate de phéniramine :

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) :

Classe de système-organe	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Neutropénie, Thrombopénie, Anémie hémolytique.
Affections du système immunitaire	?dème, plus rarement angio?dème (?dème de Quincke)[1], Choc anaphylactique[1].
Affections du système nerveux	Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement, Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire, Hypotension orthostatique, Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé, Incoordination motrice, tremblements, Confusion mentale, hallucinations, Plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème[1], Prurit[1], Eczéma[1], Urticaire[1], Purpura[2].

[1]La survenue de ces effets impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

[2]La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical

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 : www.signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Lié à la présence de paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

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

Un surdosage provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite aiguë, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.

- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.

- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.

- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure.

- Traitement symptomatique.

- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

Lié à la présence de maléate de phéniramine :

Le surdosage en phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié à la présence de vitamine C :

Le surdosage en vitamine C peut entraîner des troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales).

A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION, code ATC : R05X

FERVEX ENFANTS SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet agit en exerçant 3 actions pharmacologiques :

- une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve.

- une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies).

- une compensation en acide ascorbique de l'organisme.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Du paracétamol

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Du maléate de phéniramine

Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1h à 1h30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale.

De l'acide ascorbique

L'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Du paracétamol :

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol (E421), acide citrique anhydre, povidone, citrate de magnésium anhydre, acésulfame de potassium, arôme framboise contenant du jaune orangé S (E110), du rouge allura AC (E129), du bleu brillant (E133), de l'alcool benzylique, des traces de benzoate de sodium (E211) et d'éthanol.

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

3 g en sachet (Papier/Aluminium/ Polyéthylène). Boîte de 8, 12 ou 16 sachets.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

UPSA SAS
3, RUE JOSEPH MONIER
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

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

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

- 335 157-9 ou 34009 335 157 9 9 : 3 g en sachet (Papier ? Aluminium ? Polyéthylène). Boîte de 8.

- 335 158-5 ou 34009 335 158 5 0 : 3 g en sachet (Papier ? Aluminium ? Polyéthylène). Boîte de 12.

- 335 159-1 ou 34009 335 159 1 1 : 3 g en sachet (Papier ? Aluminium ? Polyéthylène). Boîte de 16.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>
<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
<{JJ mois AAAA}>

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