



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EFFERALGAN 250 mg, granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 250 mg de paracétamol.

Excipients à effet notable: un sachet contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg), 601 mg de sorbitol (E420), 0,1 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet.

Granulés blancs ou presque blancs.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

EFFERALGAN 250 mg est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Ce médicament est RÉSERVÉ À L'ENFANT ET À L'ADOLESCENT pesant entre 14 et 50 kg (de 2 à 12 ans environ).

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids ne sont donnés qu'à titre indicatif.

La dose quotidienne maximale de paracétamol est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Poids corporel (âge)	Prise unique	Intervalle entre chaque prise	Dose quotidienne maximale
14 kg -<21 kg (2 – <6 ans)	250 mg de Paracétamol (1 sachet)	6 heures	1000 mg de Paracétamol (4 sachets)
21 kg -<27 kg (6 – <8 ans)	250 mg de Paracétamol (1 sachet)	4 heures	1500 mg de Paracétamol (6 sachets)

27 kg -<41 kg (8 – <10 ans)	500 mg de Paracétamol (2 sachets)	6 heures	2000 mg de Paracétamol (8 sachets)
41 kg -<50 kg (10 – ?12 ans)	500 mg de Paracétamol (2 sachets)	4 heures	3000 mg de Paracétamol (12 sachets)

Chez l'enfant, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (voir rubrique 4.9).

Fréquence d'administration

Les prises régulières permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'enfant, les prises doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.

Comme pour tout antalgique, le traitement doit être aussi court que possible et sa durée sera adaptée aux symptômes.

En cas de persistance de la douleur au-delà de 5 jours, ou de la fièvre au-delà de 3 jours, les patients ne doivent pas continuer le traitement sans consulter leur médecin.

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée sans dépasser 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/jour) dans les situations suivantes :

- Adultes et adolescents de moins de 50 kg
- Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée)
- Alcoolisme chronique
- Déshydratation
- Malnutrition chronique
- Insuffisance hépatique ou rénale
- Syndrome de Gilbert

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'intervalle minimal entre deux prises doit être modifié selon le tableau suivant:

Clairance de la créatinine	Intervalle entre chaque prise
cl ?50 mL/min	4 heures
cl 10-50 mL/min	6 heures
cl <10 mL/min	8 heures

La dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3000 mg/jour.

Insuffisance hépatique

La dose de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour chez les patients atteints de maladie hépatique chronique, ou active et compensée, en particulier chez ceux qui présentent une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique) et

une déshydratation.

Mode d'administration

Voie orale uniquement. Les granulés sont à prendre directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie hépatique active décompensée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2).

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.

Le paracétamol est à utiliser avec précaution dans les situations suivantes :

- Poids < 50 kg
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée
- Alcoolisme chronique, consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- Insuffisance rénale [voir rubriques 4.]
- Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique)
- Traitement concomitant avec des médicaments affectant les fonctions hépatiques
- Déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- Anémie hémolytique
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique)
- Déshydratation (voir rubrique 4.2).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, le traitement doit être arrêté.

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 601 mg de sorbitol (E420) par sachet. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

La prise de probénécide inhibe la liaison du paracétamol à l'acide glucuronique provoquant ainsi une diminution de la clairance du paracétamol d'un facteur d'environ 2. La dose de paracétamol doit être réduite chez les patients prenant du probénécide en concomitance.

Le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

Le métabolisme du paracétamol est augmenté chez les patients prenant des médicaments inducteurs enzymatiques tels la rifampicine et certains antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone). Des signalements ponctuels décrivent une hépatotoxicité inattendue chez les patients prenant des médicaments inducteurs enzymatiques.

Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.

La prise concomitante du paracétamol et d'AZT (zidovudine) augmente la tendance à la neutropénie. Par conséquent, ce médicament ne doit être co-administré avec l'AZT que sur avis médical.

La prise concomitante de médicaments accélérant la vidange gastrique, tel le métoclopramide, accélère l'absorption et la survenue de l'effet du paracétamol.

La prise concomitante de médicaments ralentissant la vidange gastrique peut retarder l'absorption et la survenue de l'effet du paracétamol.

La cholestyramine réduit l'absorption du paracétamol et par conséquent ne doit pas être administrée dans l'heure suivant la prise de paracétamol.

La prudence est recommandée lorsque le paracétamol est administré de façon concomitante avec la flucloxacilline en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion tel qu'une insuffisance rénale sévère, un sepsis, une malnutrition ou un alcoolisme chronique.

Une surveillance étroite est recommandée afin de détecter l'apparition de AMTAE, par la recherche de la 5-oxoproline urinaire.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

La prise répétée de paracétamol durant plus d'une semaine augmente l'effet des anticoagulants, en particulier la warfarine. Par conséquent, l'administration à long terme de paracétamol chez des patients sous traitement anticoagulant ne doit se faire que sous surveillance médicale.

L'utilisation concomitante de paracétamol avec des coumadines incluant la warfarine peut mener à des variations légères des valeurs d'INR. Dans ce cas, un contrôle accru des valeurs d'INR devrait être conduit pendant la période d'utilisation concomitante ainsi que la semaine suivant l'arrêt du traitement de paracétamol.

La prise ponctuelle de paracétamol n'a pas d'effet significatif sur la tendance hémorragique.

Effets sur les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase. Le probénécide provoque une diminution de presque moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une diminution de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec le probénécide.

La prise de paracétamol augmente les concentrations plasmatiques de l'acide acétylsalicylique et du chloramphénicol.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.

Allaitement

Le paracétamol est excrété en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Le paracétamol peut être utilisé chez les femmes qui allaitent tant que la posologie recommandée n'est pas dépassée.

Fertilité

Chez les animaux mâles, des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et provoqué une atrophie testiculaire.

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

Le paracétamol n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Très fréquent ($\geq 1/10$)
Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Très rare ($< 1/10\ 000$)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : anémie, anémie non hémolytique, dépression de la moelle osseuse, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie.

Affections vasculaires

Rare : Œdème.

Fréquence indéterminée : hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie)

Affections gastro-intestinales

Rare : pancréatite aiguë et chronique, hémorragie, douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissement, défaillance hépatique, nécrose hépatique, jaunisse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : prurit, rash, sécrétion de sueur, purpura, œdème, urticaire.

De très rares cas de réactions cutanées ont été rapportés.

Troubles du système immunitaire

Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité

Troubles hépatobiliaires :

Fréquence indéterminée : enzyme hépatique augmentée

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : néphropathies et troubles tubulaires

Le paracétamol est largement utilisé et les signalements d'effets indésirables sont rares et généralement associés à une surdose.

Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et leurs signalements n'étaient pas associés à des doses thérapeutiques, sauf après une administration prolongée.

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-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il existe un risque d'intoxication, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, les patients atteints d'une maladie hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients atteints de malnutrition chronique et chez les patients recevant des inducteurs d'enzymes. Dans ces cas, le surdosage peut être mortel.

Symptômes

Les symptômes apparaissent généralement dans les 24 premières heures et comportent : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, diaphorèse et douleurs abdominales.

Un surdosage, de 10 g ou plus de paracétamol en prise unique chez l'adulte ou de 150 mg/kg de poids corporel en prise unique chez l'enfant, provoque une nécrose des cellules du foie susceptible d'entraîner une nécrose complète et irréversible, aboutissant à une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant entraîner le coma et la mort. Simultanément, on observe une augmentation des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de lactico-déshydrogénase et de bilirubine associée à une augmentation du taux de prothrombine qui peut apparaître 12 à 48 heures après l'administration. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.

- Prélèver un tube de sang pour doser la concentration plasmatique initiale en paracétamol dès que possible à partir de la 4^{ème} heure de l'ingestion
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Dès que possible et avant la dixième heure après le surdosage, administration I.V. (ou orale si possible) de l'antidote N-acétylcystéine.
- Un traitement symptomatique doit être mis en place.
- 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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antalgiques; autres antalgiques et antipyrétiques; anilides, code ATC : N02BE01

Mécanisme d'action

Le mécanisme de l'action antalgique n'a pas été complètement élucidé. Le paracétamol pourrait agir principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central (SNC) et, à un moindre degré, par une action périphérique en bloquant la génération de l'impulsion douloureuse. L'action périphérique pourrait aussi être due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à l'inhibition de la synthèse ou des actions d'autres substances sensibilisant les récepteurs de la douleur à la stimulation mécanique ou chimique.

Effets pharmacodynamiques

L'effet antipyrétique du paracétamol est probablement dû à une action centrale sur le centre hypothalamique thermorégulateur qui entraîne une vasodilatation périphérique responsable d'une augmentation du flux sanguin à travers la peau, d'une sudation et d'une perte de chaleur. L'action centrale implique probablement une inhibition de la synthèse des prostaglandines au sein de l'hypothalamus.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 est distribué rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Tmax : 0,5 - 2 heures; Cmax : 5 - 20 microgrammes (?g)/ml (avec des doses de 50 mg ou moins) ; Pic de l'effet : 1- 3 heures; durée d'action : 3- 4 heures.

Biotransformation

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, forme 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 majeures, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (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 (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujets âgés : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Sorbitol (E420)

Talc

Copolymère méthacrylate basique

Oxyde de magnésium léger

Carmellose sodique

Sucralose (E955)

Stéarate de magnésium

Hypromellose

Acide stéarique

Laurylsulfate de sodium

Dioxyde de titane (E171)

Siméticone

Arôme fraise (contient maltodextrine, gomme arabique (E414), substances aromatisantes naturelles et identiques aux naturelles, propylène glycol (E1520), triacétate de glycéryle (E1518), 3-hydroxy-2-méthyl-4H-pyran-4-one (E636))

Arôme vanille (contient maltodextrine, substances aromatisantes naturelles et identiques aux naturelles, propylène glycol (E1520), saccharose)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets d'aluminium.

Boîte de 8, 10, 16, 20, 48 et 50 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Utilisation dans la population pédiatrique

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

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

UPSA SAS

3, RUE JOSEPH MONIER

92500 RUEIL MALMAISON

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

- 34009 300 060 5 4 : Granulés en sachet(s) (Aluminium). Boîte de 8.
- 34009 300 060 6 1 : Granulés en sachet(s) (Aluminium). Boîte de 10.
- 34009 300 060 7 8 : Granulés en sachet(s) (Aluminium). Boîte de 16.
- 34009 300 060 8 5 : Granulés en sachet(s) (Aluminium). Boîte de 20.
- 34009 550 022 2 2 : Granulés en sachet(s) (Aluminium). Boîte de 48.
- 34009 550 022 3 9 : Granulés en sachet(s) (Aluminium). Boîte de 50.

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

Médicament non soumis à prescription médicale.