ANSM - Mis à jour le : 15/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EFFERALGAN FRAISE 250 mg, granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 250 mg

Pour un sachet

Excipients à effet notoire : un sachet contient 6,8 mg de benzoate de sodium (E211) et des traces d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet.

Poudre blanche ou presque blanche à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

EFFERALGAN FRAISE 250 mg, granulés en sachet est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou fièvre.

Ce médicament est INDIQUÉ CHEZ LES ADOLESCENTS ET LES ENFANTS pesant de 14 à 50 kg (de 2 à 15 ans environ).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible.

Chez les enfants et les adolescents, il est impératif de respecter la posologie définie en fonction du poids du patient 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 approximativement 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures (voir rubrique 4.9).

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

14 kg à <21 kg (2 à <6 ans)	250 mg de paracétamol (1 sachet)	6 heures	14 kg à <17 kg : 750 mg de paracétamol par jour (3 sachets) 17 kg à <21 kg : 1000 mg de paracétamol par jour (4 sachets)
21 kg à <27 kg (6 à <8 ans)	250 mg de paracétamol (1 sachet)	4 heures minimum	21 kg à <25 kg : 1250 mg de paracétamol par jour (5 sachets) 25 kg à <27 kg : 1500 mg de paracétamol par jour (6 sachets)
27 kg à <41 kg (8 à <10 ans)	500 mg de paracétamol (2 sachets)	6 heures	27 kg à <34 kg : 1500 mg de paracétamol par jour (6 sachets) 34 kg à <41 kg : 2000 mg de paracétamol par jour (8 sachets)
41 kg à <50 kg (10 à ?15 ans)	500 mg de paracétamol (2 sachets)	4 heures minimum	41 kg à <46 kg : 2500 mg de paracétamol par jour (10 sachets) 46 kg à <50 kg : 3000 mg de paracétamol par jour (12 sachets)

Attention : Prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (voir rubrique 4.4).

Populations spéciales

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

- Adultes de moins de 50 kg,
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- Déshydratation.

Patients plus âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées. Toutefois, il convient de tenir compte des facteurs de risques concomitants, dont certains surviennent plus souvent chez les sujets âgés, et qui nécessitent une adaptation de la posologie.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et sauf avis médical, l'intervalle minimal entre deux prises doit être modifié et la dose maximale journalière doit être réduite selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle entre chaque prise	Dose maximale journalière
cl 10-50 mL/min	6 heures	3000 mg (3g)/jour
cl <10 mL/min	8 heures	2000 mg (2g)/jour

Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique

La dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour dans les situations suivantes :

- Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée),
- Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- Alcoolisme chronique.

La consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité du paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux doses doit être d'au moins 8 heures.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une utilisation prolongée ou fréquente n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2). L'utilisation à long terme, sauf sous contrôle médical, peut être nocive.

Si la douleur persiste plus de 5 jours ou la fièvre plus de 3 jours, ou en cas d'efficacité insuffisante ou de survenue de tout autre signe, ne pas continuer le traitement sans consulter un médecin.

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription).
- respecter les doses maximales recommandées sans dépasser le nombre maximal de sachets par jour (voir rubriques 4.2 « tableau posologique » et 4.9).

Prendre plusieurs doses quotidiennes à la fois peut sérieusement endommager le foie ; l'inconscience ne se produit pas toujours. Un avis médical immédiat doit être recherché en cas de surdosage même si le patient se sent bien en raison du risque d'atteinte hépatique irréversible (voir rubrique 4.9).

L'absorption d'alcool pendant ce traitement est déconseillée.

Facteurs de risques de troubles hépatiques

La prudence est recommandée en cas des facteurs de risque suivants qui peuvent abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose doit être ajustée et la dose quotidienne maximale ne doit absolument pas être dépassée chez ces patients (voir rubrique 4.2) :

- Poids < 50 kg chez les adolescents et les adultes
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée
- Insuffisance rénale
- Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique)
- Alcoolisme chronique
- Traitement concomitant avec des médicaments affectant les fonctions hépatiques
- Déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- Anémie hémolytique
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), anorexie, cachexie, jeûne
- Déshydratation

Un traitement concomitant par des médicaments affectant la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque de développement d'une hépatotoxicité et pouvant éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose quotidienne maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.

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

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Chez les enfants et les adolescents traités par la dose maximale quotidienne recommandée de 60 mg/kg de paracétamol par jour, l'association d'un autre antipyrétique n'est pas justifiée, sauf

en cas d'inefficacité. En cas de fièvre persistante, un avis médical est recommandé.

La prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante en raison du 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.

Réactions cutanées graves

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Céphalées par abus médicamenteux

En cas de prise au long cours, de fortes doses ou d'utilisation incorrecte d'analgésiques chez des patients atteints de céphalées chroniques, des céphalées peuvent apparaître ou s'aggraver et ne doivent pas être traitées par des doses plus élevées de ce médicament. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue sur avis médical.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 6,8 mg de benzoate de sodium (E211) par sachet.

Ce médicament contient des traces d'alcool benzylique par sachet. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. En raison d'un risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique), des précautions doivent être prises chez les femmes enceintes et allaitantes, et chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans).

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

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

+ Probénécide

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.

+ Salicylamide

Le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination ($t_{½}$) du paracétamol.

+ Inducteurs enzymatiques et alcool

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants peut donc entraîner des réactions hépatotoxiques, en particulier lors de l'utilisation de doses élevées de paracétamol. Ces inducteurs enzymatiques puissants comprennent, mais sans s'y limiter, les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine, l'éthanol et certains anticonvulsivants)

+ Phénytoïne

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.

+ Zidovudine

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.

+ Cholestyramine

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

+ Flucloxacilline

La prudence est conseillée lors de l'utilisation concomitante de paracétamol (principalement à fortes doses et/ou pendant une période prolongée) et de flucloxacilline, car la prise simultanée de ces médicaments 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).

- 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.
- Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec les aliments ou le lait.

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 coumarines 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.

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 f?tale/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 éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Cependant, le paracétamol est considéré comme compatible avec l'allaitement. Néanmoins, des précautions doivent être prises lors de l'administration de EFFERALGAN FRAISE 250 mg, granulés en sachet aux femmes qui allaitent.

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.

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

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

Le tableau suivant présente les effets indésirables. Les effets indésirables sont classés par syst ème-organe (SOC). Leurs fréquences sont définies de la façon 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	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée

Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie, Leucopénie, Neutropénie	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité [1]		Réaction anaphylactique (dont hypotension)[1], Choc anaphylactique[1], Angioedème (?dème de Quincke)[1]
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Bronchospasme
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Acidose métabolique à trou anionique élevé, lorsque la flucloxacilline est associée au paracétamol[3]	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Diarrhées		
Affections hépatobiliaires			Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash[1], Purpura [2], Urticaire[1], Erythème[1]	Réactions cutanées graves[1]	Erythème pigmenté fixe

1La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent 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.

3Expérience après commercialisation : généralement en présence de facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Il existe un risque de surdosage, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie du foie, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients atteints de malnutrition chronique et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Un surdosage peut être fatal, surtout dans ces cas.

L'hépatotoxicité survient souvent dans les 24 à 48 heures suivant l'administration. Un surdosage peut être fatal. Un avis médical immédiat doit être recherché en cas de surdosage, même en l'absence de symptômes.

Symptômes

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

Un surdosage en paracétamol en une seule prise chez l'adulte ou chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique (pouvant avoir une origine d'acide lactique ou pyroglutamique dans certains cas) et une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine qui peut 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.

Un surdosage peut également entraîner une pancréatite aiguë, une insuffisance rénale aiguë et une coagulation intravasculaire disséminée.

Conduite d'urgence

- arrêter le traitement,
- transfert immédiat en milieu hospitalier,
- prélever un tube de sang pour doser la concentration plasmatique initiale en paracétamol dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion de paracétamol,
- évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique, suivi d'une administration de charbon actif (adsorbants) dans l'heure qui suit l'ingestion,
- administration de l'antidote N-acétylcystéine par voie intraveineuse ou orale, si possible dans les 8 heures après l'ingestion,
- 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 : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES - ANILIDES, code ATC : N02BE01.

N : Système nerveux central.

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.

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 allant jusqu'à 50 mg) ; 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 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, forme un intermédiaire réactif (le N-acétyl-p-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 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.

Insuffisance hépatique : le métabolisme du paracétamol est altéré chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique, comme le montrent l'augmentation des concentrations plasmatiques de paracétamol et une demi-vie d'élimination plus longue (voir

rubrique 4.2).

Sujets âgés : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (voir rubrique 4.2).

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

Copolymère basique de méthacrylate de butyle, Dispersion de polyacrylate 30 %, Silice colloïdale hydrophobe, Mannitol (E421), Crospovidone, Benzoate de sodium (E211), Sucralose (E955), Arôme fraise (contient de la gomme arabique (E414) et des traces d'alcool benzylique).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets (Polyester/Aluminium/Polyéthylène).
Boîte de 8, 10, 16 ou 20 sachets.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 302 482 7 0 : 0,45 g de granulés en sachets (Polyester/Aluminium/Polyéthylène). Boîte de 8.

- 34009 302 482 9 4 : 0,45 g de granulés en sachets (Polyester/Aluminium/Polyéthylène). Boîte de 10.

- 34009 302 483 0 0 : 0,45 g de granulés en sachets (Polyester/Aluminium/Polyéthylène). Boîte de 16.

- 34009 302 483 1 7 : 0,45 g de granulés en sachets (Polyester/Aluminium/Polyéthylène). Boîte de 20.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {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.