ANSM - Mis à jour le : 21/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EFFERALGAN 500 mg, comprimé orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol (paracétamol microencapsulé à l'éthylcellulose)..... 500 mg

Pour un comprimé orodispersible.

Excipients à effet notoire :

Un comprimé orodispersible contient 4,8 mg d?aspartame (E951) (source de phénylalanine), des traces d?alcool benzylique, du glucose, 39 mg de sodium, 25 mg de benzoate de sodium (E211), 31 mg de sorbitol (E420) et du saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimé rond et blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé orodispersible est indiqué chez les adultes et les adolescents pesant plus de 50 kg**.**

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Poids corporel (âge approximatif)	Dose par administration	Intervalle d?administration	Dose journalière maximale
Adultes et adolescents > 50 kg	500 mg à 1000 mg de paracétamol (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3000 mg de paracétamol par jour (6 comprimés)

La dose quotidienne est de 3000 mg de paracétamol par jour, soit 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, et sur avis médical, la posologie maximale peut être augmentée à 4 g par jour, soit 8 comprimés par jour. Un intervalle de 4 heures doit toujours être respecté entre deux prises.

Attention : Prendre en compte l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol 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 3 g/jour) dans les situations suivantes :

- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique)
- Déshydratation

Population pédiatrique

Pour les adolescents, voir le tableau posologique au-dessus.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et sauf avis médical, l'intervalle minimal entre chaque prise 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 totale journalière ne doit pas dépasser 2 g/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.

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.

Mode d?administration

Voie orale.

Laisser fondre le comprimé sur la langue, sans eau (voir rubrique 5.2).
Deux comprimés ne doivent pas être pris simultanément mais individuellement.

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). Une utilisation à long terme, sauf sous contrôle médical, peut être nocive.

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 comprimés par jour (voir rubriques 4.2 « tableau posologique » et 4.9).

Prendre plusieurs doses quotidiennes à la fois peut gravement 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

EFFERALGAN 500 mg, comprimé orodispersible, ne doit être administré qu?avec une précaution particulière en présence des facteurs de risque suivants, qui pourraient réduire le seuil de toxicité hépatique. Dans ces cas, la posologie doit être ajustée et la dose quotidienne maximale ne doit absolument pas être dépassée chez ces patients (voir rubrique 4.2) :

- 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 (G6PD) (pouvant entraîner une anémie hémolytique)

- malnutrition chronique (faibles réserves de 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.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé orodispersible, ne doit pas être utilisé chez les enfants, les adolescents ni les adultes pesant moins de 50 kg car la dose ne peut pas être ajustée correctement.

Utilisation concomitante avec d?autres médicaments

Chez les adolescents traités par la dose maximale recommandée de 60 mg/kg de paracétamol par jour, l?association avec 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 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 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 de graves réactions cutanées. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et 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 ; elles 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 4,8 mg d?aspartame (E 951) par comprimé orodispersible. L?aspartame contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l?accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Ce médicament contient des traces d?alcool benzylique par comprimé orodispersible. L?alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. En raison du risque d?accumulation et de toxicité (acidose métabolique), la prudence s?impose chez les femmes enceintes et qui allaitent, ainsi que chez les sujets atteints d?une insuffisance hépatique ou rénale.

Ce médicament contient du glucose. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 39 mg de sodium par comprimé orodispersible, ce qui équivaut à 1,95 % de l?apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l?OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 25 mg de benzoate de sodium (E 211) par comprimé orodispersible.

Ce médicament contient 31 mg de sorbitol (E 420) par comprimé orodispersible. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament. L?effet additif des produits contenant du sorbitol (ou du fructose) administrés concomitamment et l?apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d?autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

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

+ 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 (t½) 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.

Interactions avec 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

La grande quantité de données sur la femme enceinte n?indique aucune toxicité malformative, ni f?to/néonatale. Les études épidémiologiques sur le neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero conduisent à des résultats peu probants. Si cliniquement nécessaire, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, toutefois à la dose la plus faible possible pendant la période la plus courte possible et à la fréquence la plus faible 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 500

mg, comprimé orodispersible 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 système-organe. 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		Thrombocytopénie, 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 souffrant 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 transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), 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 d?une 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 ;
- Dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Les valeurs doivent être analysées à l'aide du nomogramme approprié ;
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique, suivi de l?administration de charbon actif (adsorbant) dans l?heure suivant l?ingestion ;
- 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 10ème 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.

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 d?action peut impliquer des actions centrales et périphériques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Dans une étude pharmacocinétique, lorsque le comprimé a été laissé sur la langue sans prise d'eau, la concentration maximale observée (5,81 mg/l) a été inférieure de 32 % à celle observée avec une formulation conventionnelle prise avec de l'eau, et le temps nécessaire pour atteindre cette

concentration maximale (1 heure 20 minutes) a été retardé de 45 minutes.

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 P450, aboutit à 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.

Elimination

L'élimination du paracétamol se fait essentiellement par métabolisation et les métabolites sont ensuite éliminés principalement par excrétion rénale. 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 3 heures.

Variations physiopathologiques

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

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

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol (E420), carbonate de sodium anhydre, saccharose pour compression* (contenant du saccharose, de la maltodextrine, du glucose), crospovidone, benzoate de sodium (E211), arôme orange contenant des traces d?alcool

benzylique, aspartame (E951), acésulfame potassique.

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

Pilulier (polypropylène) fermé par un bouchon (PE) contenant un déshydratant (tamis moléculaire): boîte de 8, 10, 16, 100 et 500 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d?élimination et de manipulation

Pas d?exigences particulières.

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 348 212 3 3 : 8 comprimés en pilulier (polypropylène).
- 34009 348 214 6 2 : 10 comprimés en pilulier (polypropylène).
- 34009 348 215 2 3 : 16 comprimés en pilulier (polypropylène).
- 34009 561 123 4 0 : 100 comprimés en pilulier (polypropylène).
- 34009 561 124 0 1 : 500 comprimés en pilulier (polypropylène).

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.