ANSM - Mis à jour le : 03/08/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg, comprimé effervescent

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 500 mg
Acide ascorbique..... 200 mg

Pour un comprimé effervescent.

Excipients à effet notoire : un comprimé contient 110 mg de benzoate de sodium (E211), 387 mg de sodium, 300 mg de sorbitol (E420), et dans l'arôme, 0,003 mg d'éthanol et 0,0099 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et A L'ENFANT à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

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 sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg par jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
27 kg - 40 kg (environ 8 à 13 ans)	1 comprimé soit 500 mg de paracétamol + 200 mg de vitamine C	6 heures	4 comprimés par jour soit 2000 mg de paracétamol + 800 mg de vitamine C

41 kg - 50 kg (environ 12 à 15 ans)	1 comprimé soit 500 mg de paracétamol + 200 mg de vitamine C	4 heures minimum	6 comprimés par jour soit 3000 mg de paracétamol + 1200 mg de vitamine C
>50 kg (à partir d'environ 15 ans)	1 (à 2) comprimé soit 500 à 1000 mg de paracétamol + 200 à 400 mg de vitamine C	4 heures minimum	6 comprimés par jour soit 3000 mg de paracétamol + 1200 mg de vitamine C

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (voir rubrique 4.9).

Adultes

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes >50 kg	1 (à 2) comprimé soit 500 à 1000 mg de paracétamol + 200 à 400 mg de vitamine C	4 heures minimum	6 comprimés par jour soit 3000 mg de paracétamol + 1200 mg de vitamine C

Pour les adultes dont le poids est > 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés par jour.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées : voir rubrique 4.4

Insuffisance rénale

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.

Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
?50 mL/min	500 mg toutes les 4 heures
10-50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
<10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant 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, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

Situations cliniques particulières

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

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Mode d'administration

Voie orale.

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Ne pas avaler ou mâcher les comprimés.

Fréquence d'administration

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

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et de 4 heures minimum,
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

En raison de la présence de vitamine C, éviter la prise en fin de journée.

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 active du foie décompensée.

Lithiases rénales oxalo-calciques (calculs des voies urinaires) pour des doses supérieures à 1 g/jour.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol ou d'acide ascorbique dans la composition des autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique 4.9).
- chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/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).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. 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.

Précautions d'emploi

En raison d'un effet légèrement stimulant dû à la présence de vitamine C, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.

- 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.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
  - de poids < 50kg,
  - d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
  - d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2),
  - de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
  - de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
  - d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
  - d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
  - de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),

- de déshydratation, d'hypovolémie (voir rubrique 4.2).

La vitamine C doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de troubles du métabolisme du fer, prédisposés à la formation de lithiases urinaires ou rénales et chez les sujets déficients en Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase.

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

Ce médicament contient 110 mg de benzoate de sodium (E211) par comprimé effervescent.

Ce médicament contient 387 mg de sodium par comprimé effervescent, équivalent à 19,35 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. La posologie quotidienne maximale de ce produit (6 comprimés) est équivalente à 116,4 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg, comprimé effervescent a une teneur élevée en sodium. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.

Ce médicament contient 300 mg de sorbitol (E420) par comprimé effervescent. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Ce médicament contient 0,003 mg d'éthanol par comprimé effervescent. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient des traces d'alcool benzylique par comprimé effervescent. 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.

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

Interactions avec le paracétamol :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Antivitamines 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**

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.

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.

Interactions avec la vitamine C :

A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+**Déféripronе**

Par extrapolation à partir de l'interaction avec la déféroxamine : avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).

+**Déféroxamine**

Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aigüe (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).

En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

Associations à prendre en compte

+**Ciclosporine**

Risque de diminution des concentrations sanguines de la ciclosporine, notamment en cas d'association avec la vitamine E.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lié au paracétamol

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol.

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.

Lié à la vitamine C

Il n'y a pas d'étude de tératogénèse de la vitamine C disponible chez l'animal.

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé, n'a pas révélé d'effet malformatif ou f?totoxique de la vitamine C.

En conséquence, l'utilisation d'EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg, comprimé effervescent ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique. 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. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.

En l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

Fertilité

Sans objet.

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

EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg, comprimé effervescent n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

LIES AU PARACETAMOL

Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), ?dème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané, purpura ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.

De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

LIES A LA VITAMINE C

A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).

A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

Des cas d'étourdissements, d'urticaire, de rashs et de chromaturie ont été rapportés.

LIES A EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg, comprimé effervescent

Des cas d'agranulocytose, de douleurs abdominales, d'hépatite, d'hypersensibilité, de réaction anaphylactique, d'angi?dème, de dermatite, de prurit, de rash et d'urticaire ont été rapportés.

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

Le risque d'une intoxication grave 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 et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Surdosage en paracétamol :

Symptômes

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

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise 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, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-deshydrogénase, 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 entrainer une pancréatite aiguë, une hyperamylasémie.

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol, dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.
- 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.

Surdosage en vitamine C :

A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).

A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).

A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRÉTIQUES-ANILIDES, code ATC : N02BE01

(N : Système nerveux central)

Mécanisme d'action

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIEES AU PARACETAMOL

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

Elimination

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 (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

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

LIEES A LA VITAMINE C

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Lié au paracétamol

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

Les études précliniques conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de toxicité à dose répétée et de cancérogénèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

Chez le rat, des effets sur la fertilité chez le mâle (oligospermie, motilité spermatique anormale et diminution du potentiel fertilisant des spermatozoïdes) à forte dose (500 et 1000 mg/kg de poids corporel par jour) ont été observés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, sorbitol (E420), benzoate de sodium (E211), arôme citron (dont traces d'alcool benzylique et d'éthanol), saccharine sodique, povidone, docusate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8 comprimés en tube (Polypropylène), fermé par un bouchon (PE) contenant un déshydratant (tamis moléculaire), boîte de 1 tube.

8 comprimés en tube (Polypropylène), fermé par un bouchon (PE) contenant un déshydratant (tamis moléculaire), boîte de 2 tubes.

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

- 363 731-8 ou 34009 363 731 8 1 : 8 comprimés en tube (Polypropylène)
- 363 732-4 ou 34009 363 732 4 2 : 16 comprimés en tubes (Polypropylène)

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.