

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Combogesic 10 mg/ml + 3 mg/ml solution pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 10 mg de paracétamol et de l'ibuprofène sodique dihydraté correspondant à 3 mg d'ibuprofène.

Excipient à effet notoire :

35 mg de sodium par 100 ml (0,35 mg/ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution transparente, incolore, exempte de particules visibles, avec un pH de 6,3 à 7,3 et une osmolalité de 285 à 320 mOsmol/kg.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Combogesic est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique aigu de la douleur modérée aiguë, quand une voie d'administration intraveineuse est jugée cliniquement nécessaire et/ou quand d'autres voies d'administration ne sont pas possibles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Pour une administration intraveineuse et une utilisation brève pendant seulement un maximum de deux jours. Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

#### ***Adultes (poids > 50 kg)***

Administrer un flacon (100 ml) de Combogesic en perfusion sur 15 minutes, toutes les 6 heures, en fonction des besoins. Ne pas dépasser une dose quotidienne totale de 4 flacons (400 ml), ce qui équivaut à 4 000 mg (4 g) de paracétamol et 1 200 mg d'ibuprofène.

#### ***Adultes (poids ≤ 50 kg)***

Chez les adultes d'un poids égal ou inférieur à 50 kg, la posologie doit être déterminée en fonction du poids : 1,5 ml/kg par perfusion sur 15 minutes, toutes les 6 heures, en fonction des besoins. Cela

correspond à une dose maximale unique de 75 ml (éliminer le reste du médicament contenu dans le flacon), et à une dose quotidienne totale de 3 000 mg (3 g) de paracétamol et 900 mg d'ibuprofène.

### ***Population pédiatrique***

Combogesic est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).

### ***Populations spéciales***

#### *Personnes âgées*

La sélection de la dose pour un patient âgé doit être déterminée avec prudence, en commençant généralement par le bas de la plage posologique, afin de prendre en compte la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et la présence de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Les personnes âgées présentent un plus grand risque de conséquences graves des effets indésirables. Si un AINS est considéré comme nécessaire, il faut utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Le traitement doit être régulièrement réévalué, et arrêté en cas d'absence de bénéfice ou en cas d'intolérance. Le patient doit être régulièrement surveillé pour détecter des saignements gastro-intestinaux pendant le traitement par AINS.

#### *Insuffisance rénale*

Il convient de faire preuve de prudence lors de la détermination de la posologie d'ibuprofène chez les insuffisants rénaux. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

La posologie doit être déterminée sur une base individuelle. La dose initiale doit être diminuée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée. La dose doit être maintenue aussi faible que possible et être utilisée pendant la durée la plus courte possible, nécessaire pour contrôler les symptômes. La fonction rénale doit être surveillée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation de paracétamol à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une hépatotoxicité, et même une insuffisance hépatique et le décès. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque supplémentaires d'hépatotoxicité, comme une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion dans le foie) ou une déshydratation, il ne faut pas dépasser une dose quotidienne totale de 3 000 mg (3 g) de paracétamol.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Un patient qui présente des symptômes et/ou des signes qui suggèrent une dysfonction hépatique, ou dont les valeurs des paramètres hépatiques sont anormales, doit être évalué afin de détecter des signes de développement d'une réaction hépatique plus grave pendant le traitement par ibuprofène, et l'administration de Combogesic doit être arrêtée. Si des signes et symptômes cliniques compatibles avec une maladie hépatique apparaissent, ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.), l'administration de Combogesic doit être arrêtée.

### **Mode d'administration**

Combogesic doit être administré par perfusion intraveineuse sur 15 minutes.

Pour prélever la solution, utiliser une aiguille de 0,8 mm de diamètre (calibre 21G) et perforer verticalement le bouchon à l'endroit indiqué.

Pour les patients d'un poids inférieur à 50 kg et pour lesquels un flacon complet (100 ml) n'est pas nécessaire, perfuser le volume adéquat et éliminer le reste de la solution (voir également rubrique 6.6).

Comme pour toutes les solutions de perfusion conditionnées dans des flacons en verre, il faut rappeler qu'une surveillance étroite est nécessaire, particulièrement à la fin de la perfusion, quelle que soit la voie d'administration. Cette surveillance en fin de perfusion s'applique particulièrement en cas d'administration par une voie centrale, afin d'éviter une embolie gazeuse.

### **4.3 Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au paracétamol, à l'ibuprofène, à d'autres AINS ou à un des excipients indiqués dans la rubrique 6.1 ;
- chez les patients avec insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA) ;
- chez les patients avec alcoolisme actif, car l'ingestion chronique excessive d'alcool peut les prédisposer à une hépatotoxicité (due au composant paracétamol) ;
- chez les patients qui ont développé un asthme, une urticaire ou des réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS ;
- chez les patients qui ont des antécédents de perforation ou de saignement gastro-intestinal en relation avec un traitement antérieur par AINS ;
- chez les patients avec antécédents ou présence d'une ulcération/hémorragie peptique (deux ou plusieurs épisodes distincts avérés d'ulcération ou de saignement) ;
- chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4) ;
- chez les patients qui présentent un saignement actif, cérébrovasculaire ou autre ;
- chez les patients qui présentent des troubles de la coagulation sanguine et des pathologies associées à une augmentation de la tendance aux saignements ;
- chez les patients qui présentent une déshydratation sévère (provoquée par des vomissements, une diarrhée ou une consommation insuffisante de liquides) ;
- pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6) ;
- chez les patients de moins de 18 ans.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes. Ce médicament est destiné à une utilisation brève ; il est déconseillé de l'utiliser pendant plus de 2 jours.

Il convient d'éviter une utilisation concomitante de Combogesic avec des AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2.

Afin d'éviter le risque de surdosage,

- vérifier que d'autres médicaments ne contiennent pas de paracétamol,

- respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2).

### ***Événements cardiovasculaires thrombotiques***

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à forte dose (2 400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (p. ex. infarctus du myocarde ou AVC). Globalement, les études épidémiologiques n'indiquent pas d'augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels lors de traitement par ibuprofène à faible posologie (1 200 mg/jour).

Les patients qui présentent une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et/ou une maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités par ibuprofène qu'après une évaluation soignée, et il convient d'éviter les doses élevées (2 400 mg/jour).

Il convient également de faire preuve de prudence avant d'instaurer un traitement chronique chez des patients qui présentent des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme), particulièrement si des doses élevées d'ibuprofène (2 400 mg/jour) sont nécessaires.

### ***Insuffisance hépatique***

L'utilisation de paracétamol à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une hépatotoxicité, et même une insuffisance hépatique et le décès. En outre, les patients qui présentent une insuffisance de la fonction hépatique ou des antécédents de maladie hépatique, et qui suivent un traitement chronique par ibuprofène ou paracétamol, doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique à intervalles réguliers ; on a en effet rapporté que l'ibuprofène a un effet mineur et transitoire sur les enzymes hépatiques. Une réduction de la dose est recommandée chez les patients qui présentent des signes d'aggravation de la fonction hépatique. Le traitement doit être arrêté chez ces patients qui développent une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Bien que rares, des réactions hépatiques sévères, y compris un ictère et des cas d'hépatite fatale, ont rapportées lors d'utilisation d'ibuprofène comme avec d'autres AINS. L'administration d'ibuprofène doit être arrêtée si les anomalies des paramètres hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques compatibles avec une atteinte hépatique surviennent, ou en cas d'apparition de manifestations systémiques (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.). Les deux substances actives, mais surtout le paracétamol, sont susceptibles d'induire une toxicité hépatique, et même une insuffisance hépatique.

### ***Insuffisance rénale***

Le paracétamol peut être utilisé chez des patients avec insuffisance rénale chronique sans ajustement posologique. Le risque de toxicité du paracétamol est minime chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée à sévère. Cependant, en ce qui concerne la composante ibuprofène de ce médicament, il convient d'être prudent lors de l'instauration d'un traitement chez les patients déshydratés. Les deux principaux métabolites de l'ibuprofène sont excrétés principalement dans l'urine, et une altération de la fonction rénale peut entraîner leur accumulation. La signification de cette accumulation est inconnue. Les AINS peuvent provoquer une néphrotoxicité sous diverses formes : néphrite interstitielle, syndrome néphrétique et insuffisance rénale. L'insuffisance rénale induite par l'utilisation d'ibuprofène est généralement réversible. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique, qui prennent des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA, et chez les personnes âgées, car l'utilisation des

AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Chez ces patients, la dose doit être maintenue aussi faible que possible et la fonction rénale doit être surveillée. Le traitement doit être arrêté chez ces patients qui développent une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

***Utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, d'anti-inflammatoires et de diurétiques thiazidiques***

L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA (inhibiteur de l'ECA ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine), d'un anti-inflammatoire (AINS ou inhibiteur de la COX-2) et d'un diurétique thiazidique augmente le risque d'insuffisance rénale. Cela comprend l'utilisation d'associations fixes contenant plus d'une classe de médicaments. L'utilisation concomitante de ces médicaments nécessite une surveillance plus étroite de la créatinine sérique, particulièrement lors de l'instauration du traitement par l'association. L'association de médicaments de ces trois classes doit être utilisée avec prudence, particulièrement chez les patients âgés ou qui présentent une insuffisance rénale préexistante.

***Personnes âgées***

Aucune réduction de la posologie recommandée n'est nécessaire. Il convient cependant de faire preuve de prudence en ce qui concerne l'utilisation de l'ibuprofène ; son utilisation chez des adultes de plus de 65 ans doit prendre en compte les comorbidités et les médicaments concomitants en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables, en particulier d'insuffisance cardiaque, d'ulcération gastro-intestinale et d'insuffisance rénale.

***Effets hématologiques***

Des dyscrasies sanguines ont été rarement rapportées. Les patients qui suivent un traitement chronique par ibuprofène doivent faire l'objet d'un suivi hématologique régulier.

***Réactions anaphylactoïdes***

En pratique courante, il est recommandé de surveiller étroitement le patient pendant la perfusion intraveineuse, particulièrement au début de la perfusion, afin de détecter toute réaction anaphylactique provoquée par la substance active ou les excipients.

Des réactions d'hypersensibilité aiguë sévères (comme un choc anaphylactique) sont très rarement observées. Dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité associée à l'administration de Combogesic, le traitement doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être instauré. Les mesures médicales nécessaires en fonction des symptômes doivent être mises en œuvre par du personnel spécialisé.

***Troubles de la coagulation***

Comme d'autres AINS, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène prolonge le temps de saignement (mais en restant dans les limites de la plage normale) chez les sujets sains. Comme cet effet de prolongement du saignement peut être amplifié chez les patients qui présentent une pathologie sous-jacente de la coagulation, les médicaments qui contiennent de l'ibuprofène doivent être utilisés avec prudence chez les personnes atteintes de troubles intrinsèques de la coagulation et chez celles qui suivent un traitement anticoagulant. Les patients qui présentent des troubles de la coagulation ou qui subissent une intervention chirurgicale doivent être surveillés. Une vigilance médicale particulière est requise pour les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure.

***Événements gastro-intestinaux***

Des cas d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale (GI), potentiellement fatals, ont été rapportés avec tous les AINS, à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes avertisseurs ou antécédents d'événements GI graves.

Le risque de saignement, d'ulcération ou de perforation GI est plus élevé avec l'augmentation des doses d'AINS, chez les patients qui ont des antécédents d'ulcère, particulièrement s'il est compliqué par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3), et chez les personnes âgées. Chez ces patients, le traitement doit être commencé en utilisant la plus faible dose recommandée.

Un traitement combiné avec des agents protecteurs (p. ex. le misoprostol ou des inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, ainsi que pour les patients qui nécessitent une faible dose concomitante d'acide acétylsalicylique, ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5). Les patients qui ont des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les personnes âgées, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (particulièrement les saignements gastro-intestinaux), surtout dans les premières phases du traitement.

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients traités concomitamment par des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants (p. ex. la warfarine), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiplaquettaires (p. ex. l'acide acétylsalicylique) (voir rubrique 4.5).

En raison de la composante ibuprofène, Combogesic doit être administré avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de maladie GI (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) ainsi qu'aux patients atteints de porphyrie.

Chez les personnes âgées, on observe une fréquence plus élevée de réactions indésirables aux AINS, particulièrement des saignements et des perforations gastro-intestinales potentiellement fatales (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de ce médicament doit être arrêtée en cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale.

### ***Hypertension***

Les AINS peuvent entraîner le développement d'une nouvelle hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante ; les patients qui prennent des antihypertenseurs avec des AINS peuvent présenter une altération de la réponse antihypertensive. Il convient de faire preuve de prudence lors de prescription d'AINS à des patients hypertendus. La pression sanguine doit être étroitement surveillée au début du traitement par AINS, et ensuite à intervalles réguliers.

### ***Insuffisance cardiaque***

Une rétention liquidienne et un œdème ont été observés chez certains patients traités par AINS ; la prudence est donc de mise chez les patients souffrant de rétention liquidienne ou d'insuffisance cardiaque.

### ***Réactions cutanées sévères***

Très rarement, les AINS peuvent provoquer des effets indésirables cutanés graves comme une dermatite exfoliative, une nécrolyse épidermique toxique (NET) et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), qui peuvent être fatals et survenir sans avertissement. Une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) a été signalée en relation avec l'utilisation de médicaments contenant de

l'ibuprofène. Les patients semblent être les plus exposés à ces réactions au début du traitement, l'apparition de la réaction survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées graves, et qu'ils doivent consulter leur médecin dès la première apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Exceptionnellement, la varicelle peut entraîner de graves complications infectieuses au niveau de la peau et des tissus mous. À ce jour, une contribution des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être exclue. Il est donc conseillé d'éviter l'utilisation de Combogesic lors de varicelle.

### ***Asthme préexistant***

Les médicaments contenant de l'ibuprofène ne doivent pas être administrés à des patients qui présentent un asthme sensible à l'acide acétylsalicylique, et doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'asthme préexistant.

### ***Effets ophtalmiques***

Des effets indésirables ophtalmiques ont été observés lors d'utilisation d'AINS ; les patients qui développent des troubles visuels lors de traitement par des médicaments contenant de l'ibuprofène doivent donc passer un examen ophtalmologique.

### ***Méningite aseptique***

Une méningite aseptique n'a été signalée que rarement lors de traitement par des médicaments contenant de l'ibuprofène, le plus souvent, mais pas toujours, chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) ou d'autres affections du tissu conjonctif.

### ***Interférences potentielles avec des analyses de laboratoire***

Le paracétamol ne provoque pas d'interférences avec les analyses de laboratoire qui utilisent les systèmes d'analyse actuels. Certaines méthodes peuvent cependant entraîner des interférences avec les paramètres de laboratoire, comme décrit ci-dessous :

#### ***Tests urinaires***

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol peut interférer avec le dosage de l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5HIAA), entraînant des résultats faussement positifs. Il est possible d'éliminer les erreurs de dosage en évitant l'ingestion de paracétamol plusieurs heures avant et pendant le recueil de l'échantillon d'urine.

### ***Masquage des symptômes d'infections sous-jacentes***

Combogesic peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder l'instauration d'un traitement approprié et aggraver ainsi l'issue de l'infection. Cela a été observé dans des cas de pneumonie communautaire bactérienne et de complications bactériennes de la varicelle. Quand Combogesic est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En dehors du cadre hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent.

### ***Utilisation prolongée d'analgésiques***

Une céphalée peut survenir lors d'utilisation prolongée d'analgésiques ; cette céphalée ne doit pas être traitée par une augmentation de la dose du médicament.

### ***Flucloxacilline***

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à de l'acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints de maladies graves comme l'insuffisance rénale sévère et la septicémie, ou encore chez des patients souffrant de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), traités avec du paracétamol à dose thérapeutique pendant une période prolongée ou une combinaison de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, l'arrêt rapide du paracétamol et une surveillance étroite sont recommandés. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente d'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

### ***Précautions spéciales***

Certaines données indiquent que les médicaments qui inhibent la synthèse de la cyclo-oxygénase/prostaglandine peuvent affecter la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible avec l'arrêt de l'utilisation du médicament.

L'ibuprofène ne doit être utilisé qu'après une évaluation stricte des bénéfices/risques chez les patients qui présentent des troubles congénitaux du métabolisme de la porphyrine (p. ex. porphyrie aiguë intermittente).

Lors de l'utilisation d'AINS, la consommation concomitante d'alcool peut augmenter les effets indésirables des substances actives, en particulier ceux qui affectent le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central.

La prudence est requise chez les patients atteints de certaines pathologies susceptibles de s'aggraver :

- chez les patients qui présentent des réactions allergiques à d'autres substances, à cause d'une augmentation du risque de réactions d'hypersensibilité lors de l'utilisation de ce médicament.
- chez les patients qui souffrent de rhume des foins, de polypes nasaux ou de troubles respiratoires obstructifs chroniques, à cause d'une augmentation du risque de réactions allergiques. Elles peuvent se manifester sous la forme de crises d'asthme (appelées asthme analgésique), d'œdème de Quincke ou d'urticaire.

Ce médicament contient 35,06 mg de sodium par flacon de 100 ml, ce qui équivaut à 1,75 % de la dose quotidienne maximale de 2 g de sodium recommandée par l'OMS pour un adulte.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments contenant du paracétamol, de l'ibuprofène, de l'acide acétylsalicylique, des salicylates ou avec tout autre anti-inflammatoire (AINS), sauf sur instruction d'un médecin.

### **Ibuprofène :**

Comme avec les autres médicaments contenant de l'ibuprofène, il convient d'éviter d'associer Combogesic aux médicaments suivants :

- *Médicaments de la famille du dicoumarol* : Les AINS peuvent augmenter l'effet des anticoagulants comme la warfarine. Des études expérimentales montrent que l'ibuprofène

amplifie les effets de la warfarine sur le temps de saignement. Les AINS et les médicaments de la famille du dicoumarol sont métabolisés par la même enzyme CYP2C9.

- *Antiagrégants plaquettaires* : Les AINS ne doivent pas être associés à des médicaments antiplaquettaires comme la ticlopidine en raison d'une inhibition additive de la fonction plaquettaire (voir plus loin).
- *Méthotrexate* : Les AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate, ce qui peut entraîner une certaine interaction métabolique avec la diminution de la clairance du méthotrexate. Le risque d'une interaction potentielle entre un AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte dans le cadre d'un traitement par méthotrexate à faible dose, particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La fonction rénale doit être surveillée en cas d'administration combinée. Il convient de faire preuve de prudence si un AINS et du méthotrexate sont administrés dans une période de 24 heures, car les taux plasmatiques de méthotrexate peuvent augmenter, ce qui augmente la toxicité. Il faut toujours éviter de prescrire des AINS lors de traitement par méthotrexate à dose élevée.
- *Acide acétylsalicylique* : L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique est généralement déconseillée à cause d'une augmentation du risque d'effets indésirables. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de manière compétitive l'effet d'une faible dose d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes concernant l'extrapolation de ces données à la situation clinique, on ne peut exclure la possibilité que l'utilisation régulière et chronique de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable dans le cadre de l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).
- *Lithium* : L'ibuprofène réduit la clairance rénale du lithium, ce qui peut entraîner une augmentation du taux sérique de lithium. La combinaison doit être évitée à moins que des contrôles fréquents du taux sérique de lithium puissent être effectués et qu'une réduction éventuelle de la dose de lithium soit instaurée.
- *Glycosides cardiaques* : Les AINS peuvent exacerber une insuffisance cardiaque, réduire la filtration glomérulaire et augmenter les taux plasmatiques de glycosides cardiaques (comme la digoxine).
- *Mifépristone* : Une diminution de l'efficacité du médicament peut théoriquement survenir en raison des propriétés antiprostaglandines des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment l'acide acétylsalicylique. Des données limitées semblent indiquer que l'administration concomitante d'AINS le jour d'administration de prostaglandines n'affecte pas les effets de la mifépristone ou des prostaglandines sur la maturation du col ou la contractilité utérine et ne réduit pas l'efficacité clinique de l'interruption médicale de la grossesse.
- *Inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'angiotensine II* : Il existe une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, chez les patients atteints d'insuffisance rénale (comme les patients déshydratés et/ou âgés) lorsqu'un traitement par des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes de l'angiotensine II est administré en même temps que des AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2. L'association doit donc être administrée avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale, en particulier aux personnes âgées. Les patients doivent être suffisamment hydratés et un contrôle de la fonction rénale doit être envisagé après l'instauration du traitement combiné et à intervalles réguliers pendant le traitement (voir rubrique 4.4).
- *Bêta-bloquants* : Les AINS antagonisent l'effet antihypertenseur des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques.

- *Sulfonylurées* : Il existe de rares rapports d'hypoglycémie chez les patients sous sulfonylurée, traités par ibuprofène.
- *Zidovudine* : Il existe des preuves d'une augmentation du risque d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH-positifs qui reçoivent concomitamment de la zidovudine et de l'ibuprofène.
- *Antibiotiques de la famille des quinolones* : Les données sur l'animal indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux quinolones. Les patients qui prennent des AINS et des quinolones peuvent présenter une augmentation du risque de développer des convulsions.
- *Thiazides, apparentés thiazidiques et diurétiques de l'anse* : Les AINS peuvent antagoniser l'effet diurétique du furosémide et du bumétanide, peut-être par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Ils peuvent également antagoniser l'effet antihypertenseur des thiazides.
- *Diurétiques d'épargne potassique* : L'utilisation concomitante peut entraîner une hyperkaliémie.
- *Aminoglycosides* : Les AINS peuvent diminuer l'excrétion des aminoglycosides.
- *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)* : Les ISRS et les AINS entraînent tous deux une augmentation du risque de saignement, notamment du tractus gastro-intestinal. Le traitement combiné entraîne une augmentation de ce risque. Le mécanisme pourrait être lié à une diminution de l'absorption de la sérotonine par les plaquettes (voir rubrique 4.4).
- *Ciclosporine* : L'administration concomitante d'AINS et de ciclosporine est considérée comme susceptible d'augmenter le risque de néphrotoxicité à cause d'une diminution de la synthèse de prostacycline dans le rein. La fonction rénale doit donc être étroitement surveillée lors de traitement combiné.
- *Captopril* : Des études expérimentales indiquent que l'ibuprofène antagonise l'effet du captopril sur l'excrétion du sodium.
- *Tacrolimus* : L'administration concomitante d'AINS et de tacrolimus est considérée comme susceptible d'augmenter le risque de néphrotoxicité à cause d'une diminution de la synthèse de prostacycline dans le rein. La fonction rénale doit donc être étroitement surveillée lors de traitement combiné.
- *Corticostéroïdes* : Un traitement concomitant entraîne une augmentation du risque d'ulcération ou de saignement gastro-intestinal.
- *Inhibiteurs du CYP2C9* : L'administration concomitante d'ibuprofène avec des inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Une étude portant sur le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9) a montré une augmentation de l'exposition au S-ibuprofène d'environ 80 à 100 %. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée lors d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C9, particulièrement lors d'administration d'ibuprofène à dose élevée avec du voriconazole ou du fluconazole.
- *Phénytoïne* : Le taux plasmatique de phénytoïne peut être augmenté lors du traitement concomitant avec l'ibuprofène, et le risque de toxicité peut donc augmenter.
- *Probenécide et sulfinpyrazone* : Les médicaments qui contiennent du probénécide ou de la sulfinpyrazone peuvent retarder l'excrétion de l'ibuprofène.
- *Extraits végétaux* : Le ginkgo biloba peut potentialiser le risque de saignement associé aux AINS.

#### Paracétamol :

- Le probénécide inhibe la liaison du paracétamol à l'acide glucuronique, ce qui entraîne une diminution de la clairance du paracétamol d'un facteur d'environ 2. La dose de paracétamol doit être diminuée chez les patients traités concomitamment par probénécide.

- Dans les études pharmacocinétiques, les médicaments inducteurs enzymatiques, comme certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), réduisaient l'ASC plasmatique du paracétamol à environ 60 %. D'autres inducteurs enzymatiques (comme la rifampicine et le millepertuis) pourraient également entraîner une diminution des taux de paracétamol. En outre, le risque de lésions hépatiques pendant un traitement avec la dose maximale recommandée de paracétamol est probablement plus élevé chez les patients qui reçoivent des médicaments inducteurs enzymatiques.
- La zidovudine peut affecter la métabolisation du paracétamol et vice versa, ce qui peut amplifier la toxicité des deux médicaments.
- Une diminution de la posologie de médicaments anticoagulants (p. ex. warfarine) peut être nécessaire si le paracétamol et les anticoagulants sont pris pendant une durée prolongée.
- Une hépatotoxicité sévère à des doses thérapeutiques ou des surdosages modérés de paracétamol ont été signalés chez des patients traités par de l'isoniazide seule ou avec d'autres médicaments antituberculeux.
- Le paracétamol peut affecter la pharmacocinétique du chloramphénicol. Il est recommandé de surveiller le taux plasmatique de chloramphénicol lors d'association de paracétamol avec un traitement par injection de chloramphénicol.
- L'alcool éthylique potentialise la toxicité du paracétamol, possiblement en induisant la production hépatique de substances hépatotoxiques dérivées du paracétamol.
- 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, due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

#### Effets sur les analyses de laboratoire

La prise de paracétamol peut affecter les dosages de l'acide urique qui utilisent l'acide phosphotungstique, et les dosages du glucose sanguin qui utilisent la glucose-oxydase/peroxydase.

#### Population pédiatrique

Des études d'interaction ont été menées uniquement chez des adultes.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

On ne dispose pas d'expérience de l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Le composant ibuprofène de Combogesic est en effet contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir ci-dessous).

### ***Pour l'ibuprofène***

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet nocif sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire passait de moins de 1 % à environ 1,5 %. Le risque est considéré comme croissant avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des

pertes préimplantation et post-implantation, ainsi qu'une létalité embryo-foetale. On a également rapporté une augmentation de l'incidence de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la phase d'organogenèse.

À partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, l'utilisation de Combogesic peut provoquer un oligohydramnios dû à un dysfonctionnement rénal chez le fœtus. Il peut se produire peu de temps après l'instauration du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Des cas de constriction du canal artériel ont également été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre de la grossesse et la plupart d'entre eux se sont résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, l'ibuprofène ne doit pas être administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Si l'ibuprofène est utilisé par une femme qui tente de concevoir un enfant, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être maintenue aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. Une surveillance anténatale doit être envisagée pour déceler toute apparition d'un oligohydramnios et d'une constriction du canal artériel après une exposition de plusieurs jours à Combogesic après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse. Combogesic doit être arrêté si un oligohydramnios et une constriction du canal artériel apparaissent.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont susceptibles d'exposer le fœtus aux problèmes suivants :

- une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus) ;

et la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse aux problèmes suivants :

- une possible prolongation du temps de saignement, un effet anti-agrégant qui peut survenir même avec de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation du travail.

Combogesic est donc contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

### ***Pour le paracétamol***

De nombreuses données sur les femmes enceintes traitées par paracétamol n'indiquent aucune toxicité tératogène ou fœto/néonatale. Des études épidémiologiques sur le développement neurologique des enfants exposés *in utero* au paracétamol ont donné des résultats peu concluants. En cas de nécessité clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, mais il doit être utilisé à la dose la plus faible efficace, pendant la période la plus courte possible et avec une fréquence d'administration la plus faible possible.

### **Allaitement**

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel, mais pas en quantité cliniquement significative, et les données publiées disponibles ne contre-indiquent pas l'allaitement maternel si la posologie recommandée n'est pas dépassée.

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer en très petites quantités dans le lait maternel. Avec des doses thérapeutiques pendant un traitement aigu, le risque d'effet sur le nourrisson semble peu probable.

À la lumière des données présentées ci-dessus, il n'est pas nécessaire d'arrêter l'allaitement pour un traitement aigu avec la dose recommandée de ce médicament.

#### Fertilité

L'utilisation du médicament peut affecter la fertilité féminine et est déconseillée chez femmes qui tentent de concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'exams pour infertilité, il convient d'envisager l'arrêt de l'utilisation du médicament.

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

Des effets indésirables comme des vertiges, de la somnolence, de la fatigue et des troubles visuels sont possibles après la prise d'AINS. Les patients qui présentent ces effets indésirables doivent s'abstenir de conduire et d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les études cliniques avec Combogesic et les comprimés pelliculés de paracétamol 500 mg/ibuprofène 150 mg n'ont pas indiqué d'autres effets indésirables que ceux du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par terme préféré MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

<b>Infections et infestations</b>	<b>Très rare :</b> Une exacerbation d'inflammations liées à une infection (p. ex. le développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'AINS a été rapportée.
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>Peu fréquent :</b> Diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie, des épisodes de saignement (p. ex. épistaxis, ménorragie) ont été rapportés pendant le traitement par le médicament. <b>Très rare :</b> Des troubles hématopoiétiques (agranulocytose, anémie, anémie aplasique, leucopénie anémie hémolytique, neutropénie, pancytopénie et thrombocytopénie avec ou sans purpura) ont été rapportés à la suite de la prise d'ibuprofène, mais sans qu'il y ait nécessairement un lien causal avec le médicament.
<b>Affections du système immunitaire</b>	<b>Très rare :</b> Des réactions d'hypersensibilité, notamment des rashes et une sensibilité croisée à des sympathomimétiques, ont été rapportées.

	<p><b>Peu fréquent :</b> D'autres réactions allergiques ont été signalées, mais aucune relation causale n'a été établie : Maladie sérique, syndrome de lupus érythémateux, purpura de Henoch-Schönlein, angio-œdème.</p>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<p><b>Très rare :</b> Les effets indésirables métaboliques comprenaient une hypokaliémie.</p> <p><b>Peu fréquent :</b> Gynécomastie, réaction hypoglycémique.</p> <p><b>Fréquence indéterminée :</b> Acidose métabolique à trou anionique élevé</p>
<b>Affections du système nerveux</b>	<p><b>Fréquent :</b> Vertiges, céphalées, nervosité.</p> <p><b>Peu fréquent :</b> Dépression, insomnie, confusion, instabilité émotionnelle, somnolence, méningite aseptique avec fièvre et coma.</p> <p><b>Rare :</b> Paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.</p> <p><b>Très rare :</b> Stimulation paradoxale, névrite optique, atteinte psychomotrice, effets extrapyramidaux, tremblements et convulsions.</p>
<b>Affections oculaires</b>	<p><b>Peu fréquent :</b> Des cas d'amblyopie (vision floue et/ou diminuée, scotomes et/ou changements de la vision des couleurs) ont été observés, mais disparaissaient généralement après l'arrêt du traitement. Tout patient souffrant de troubles oculaires doit passer un examen ophtalmologique qui inclut les champs de vision centraux.</p>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<p><b>Très rare :</b> Vertige.</p> <p><b>Fréquent :</b> Acouphènes (pour les médicaments contenant de l'ibuprofène).</p>
<b>Affections cardiaques</b>	<p><b>Fréquent :</b> Œdème, rétention hydrique ; la rétention hydrique répond généralement rapidement à l'arrêt de l'utilisation du médicament.</p> <p><b>Très rare :</b> Palpitations ; tachycardie ; des arythmies et d'autres dysrythmies cardiaques ont été rapportées. Des cas d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.</p>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<p><b>Peu fréquent :</b> Épaississement des sécrétions des voies respiratoires. On a rapporté un stridor chez les enfants qui ont subi une amygdalectomie. Une hypoxie a été rapportée.</p> <p><b>Très rare :</b> Réactivité respiratoire, notamment : asthme, exacerbation d'asthme, bronchospasme et dyspnée.</p>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<p><b>Fréquent :</b> Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées, dérangement d'estomac et vomissements, flatulences, constipation, légère perte de sang gastro-intestinale pouvant entraîner une anémie dans des cas exceptionnels.</p> <p><b>Peu fréquent :</b> Ulcère peptique/gastro-intestinal, perforation ou hémorragie gastro-intestinale, avec symptômes d'hématémèse et de méléna, parfois fatale, particulièrement chez les personnes âgées. Une stomatite ulcéreuse et une exacerbation de colite et de maladie de Crohn ont été rapportées après l'administration. On a observé moins fréquemment une gastrite, et des cas de pancréatite ont été rapportés. Des cas de maladie acido-peptique ont été rapportés.</p> <p><b>Très rare :</b> Œsophagite, formation de sténoses intestinales de type diaphragme.</p>

<b>Affections hépatobiliaires</b>	<p><b>Très rare :</b> Lésion hépatique, particulièrement lors de traitement chronique, insuffisance hépatique. Anomalie de la fonction, hépatite et ictère. En cas de surdosage, le paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique aiguë, une insuffisance hépatique, une nécrose hépatique et des lésions hépatiques.</p>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<p><b>Fréquent :</b> Rash (notamment de type maculopapuleux), prurit.</p> <p><b>Très rare :</b> Alopécie. Hyperhidrose, purpura et photosensibilité. Dermatoses exfoliatives. Réactions bulleuses, notamment érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique. De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés. Dans des cas exceptionnels, des infections sévères de la peau et des complications des tissus mous peuvent survenir lors d'infection par la varicelle.</p> <p><b>Fréquence indéterminée :</b> Réaction aux médicaments avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).</p>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<p><b>Peu fréquent :</b> Rétention urinaire.</p> <p><b>Rare :</b> Lésion du tissu rénal (nécrose papillaire), particulièrement lors de traitement chronique.</p> <p><b>Très rare :</b> Néphrotoxicité sous diverses formes, notamment néphrite interstitielle, syndrome néphrotique et insuffisance rénale aiguë et chronique.</p> <p>Les effets indésirables rénaux sont le plus souvent observés après un surdosage, après un abus chronique (souvent de plusieurs analgésiques), ou en association avec une hépatotoxicité liée au paracétamol.</p> <p>La nécrose tubulaire aiguë survient généralement en conjonction avec une insuffisance hépatique, mais elle a été observée isolément dans de rares cas. Une augmentation possible du risque de carcinome à cellules rénales a également été associée à l'utilisation chronique de paracétamol.</p> <p>Une étude cas-témoins portant sur des patients atteints d'insuffisance rénale terminale semble indiquer que l'utilisation chronique de paracétamol peut augmenter significativement le risque d'insuffisance rénale terminale, particulièrement chez les patients qui en prennent plus de 1 000 mg par jour.</p>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<p><b>Peu fréquent :</b> Pyrexie.</p> <p><b>Très rare :</b> Fatigue et malaise général.</p>
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	<p><b>Peu fréquent :</b> Une hémorragie postopératoire après une amygdalectomie a été rapportée.</p>
<b>Investigations</b>	<p><b>Fréquent :</b> Augmentation du taux d'alanine-aminotransférase, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase et anomalies des tests de fonction hépatique avec le paracétamol.</p> <p>Augmentation des taux sanguins de créatinine et d'urée.</p> <p><b>Peu fréquent :</b> Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, de</p>

	phosphatase alcaline, de créatine phosphokinase, diminution du taux d'hémoglobine et augmentation de la numération plaquettaire.
--	--

**Rare :** Augmentation du taux sanguin d'acide urique.

#### Description des réactions indésirables sélectionnées

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à forte dose (2 400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (p. ex. infarctus du myocarde ou AVC) (voir rubrique 4.4).

#### Acidose métabolique à trou anionique élevé

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé due à de l'acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et traités avec du paracétamol (voir rubrique 4.4). L'acidose pyroglutamique peut être la conséquence de faibles concentrations de glutathion chez ces patients.

#### 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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

#### ***Paracétamol***

Un surdosage de paracétamol peut entraîner des lésions et même une défaillance du foie. Les symptômes d'un surdosage de paracétamol au cours des 24 premières heures sont la pâleur, les nausées, les vomissements, l'anorexie et la douleur abdominale. Les lésions hépatiques peuvent devenir manifestes 12 à 48 heures après l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication grave, l'insuffisance hépatique peut entraîner une encéphalopathie, un coma et le décès. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut survenir en l'absence de lésions hépatiques graves. Des arythmies cardiaques ont été rapportées. Des lésions hépatiques sont possibles chez les adultes qui ont pris 10 g ou plus de paracétamol, en raison de quantités excessives d'un métabolite toxique.

#### ***Ibuprofène***

Les symptômes sont les suivants : nausées, douleur abdominale et vomissements, vertiges, convulsions, et rarement, perte de conscience. Les caractéristiques cliniques d'un surdosage d'ibuprofène sont la dépression du système nerveux central et de l'appareil respiratoire.

Une utilisation prolongée à des doses supérieures aux doses recommandées ou un surdosage peut entraîner une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie.

Une acidose métabolique peut survenir lors d'intoxication grave.

### Traitement

#### ***Paracétamol***

Un traitement rapide est essentiel dans la prise en charge du surdosage de paracétamol, même en l'absence de symptômes manifestes, en raison des risques de lésions hépatiques qui surviennent après quelques heures ou parfois quelques jours. Un traitement médical est conseillé, sans délai, pour tout patient ayant ingéré 7,5 g ou plus de paracétamol au cours des 4 heures qui précèdent. Un lavage d'estomac doit être envisagé. Un traitement spécifique pour inverser les lésions hépatiques avec un antidote comme l'acétylcystéine (par voie intraveineuse) ou la méthionine (par voie orale) doit être instauré le plus rapidement possible.

L'acétylcystéine est plus efficace si elle est administrée pendant les 8 premières heures qui suivent l'ingestion de la surdose, et l'effet diminue progressivement entre 8 et 16 heures. On a cru que l'instauration du traitement plus de 15 heures après le surdosage ne présentait aucun bénéfice et pouvait potentiellement aggraver le risque d'encéphalopathie hépatique. Cependant, une instauration tardive s'est maintenant avérée sûre, et des études sur des patients traités jusqu'à 36 heures après l'ingestion suggèrent que des résultats bénéfiques peuvent être obtenus au-delà de 15 heures. En outre, on a montré que l'administration d'acétylcystéine par voie intraveineuse à des patients ayant déjà développé une insuffisance hépatique fulminante réduit la morbidité et la mortalité.

Administrer une dose initiale de 150 mg/kg d'acétylcystéine dans 200 ml de glucose à 5 % par voie intraveineuse sur 15 minutes, puis une perfusion intraveineuse de 50 mg/kg dans 500 ml de glucose à 5 % sur 4 heures, puis 100 mg/kg dans 1 litre de glucose à 5 % sur 16 heures. Le volume des solutions IV doit être modifié pour les enfants.

La méthionine est administrée par voie orale à la posologie de 2,5 g toutes les 4 heures, jusqu'à 10 g. Le traitement par la méthionine doit commencer dans les 10 heures qui suivent l'ingestion de paracétamol ; dans le cas contraire, elle sera inefficace et peut exacerber les lésions hépatiques.

Les manifestations de symptômes graves peuvent n'être décelables que 4 ou 5 jours après le surdosage, et les patients doivent être soigneusement surveillés pendant une période prolongée.

#### ***Ibuprofène***

Le traitement doit être symptomatique et supportif, et comporter un maintien du dégagement des voies respiratoires et une surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à ce qu'ils soient stables. Un lavage gastrique n'est recommandé que s'il est réalisé dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion d'une dose potentiellement mortelle. Comme le médicament est acide et est excrété dans l'urine, il est théoriquement bénéfique d'administrer un alcalin et d'induire une diurèse. Outre les mesures supportives, l'administration orale de charbon actif peut contribuer à réduire l'absorption et la réabsorption des comprimés d'ibuprofène.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésique et antipyrétiques, anilides ; Code ATC : N02BE51.

#### Mécanisme d'action

Bien que le site exact et le mécanisme de l'action analgésique du paracétamol ne soient pas clairement définis, il semble qu'il induise une analgésie par élévation du seuil de douleur. Le mécanisme potentiel peut impliquer l'inhibition de la voie de l'oxyde nitrique médiée par divers récepteurs de neurotransmetteurs, notamment du N-méthyl-D-aspartate et de la substance P.

L'ibuprofène est un dérivé de l'acide propionique doté de propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Les effets thérapeutiques du médicament en tant qu'AINS résultent de son effet inhibiteur sur l'enzyme cyclo-oxygénase, entraînant une réduction de la synthèse des prostaglandines.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de manière compétitive l'effet d'une faible dose d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante. Certaines études pharmacodynamiques montrent que lorsque des doses uniques de 400 mg d'ibuprofène étaient prises dans les 8 h avant ou dans les 30 min après la prise d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), cela entraînait une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Bien qu'il existe des incertitudes concernant l'extrapolation de ces données à la situation clinique, on ne peut exclure la possibilité que l'utilisation régulière et chronique de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable dans le cadre de l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

#### Études cliniques

Les études cliniques sur Combogesic n'ont pas inclus de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment de sujets plus jeunes.

Dans une étude d'efficacité de phase III menée sur 276 patients souffrant de douleurs légères à modérées après une intervention de bunionectomie, Combogesic a produit un plus grand soulagement de la douleur que le placebo ou des doses comparables de paracétamol ou d'ibuprofène en monothérapie.

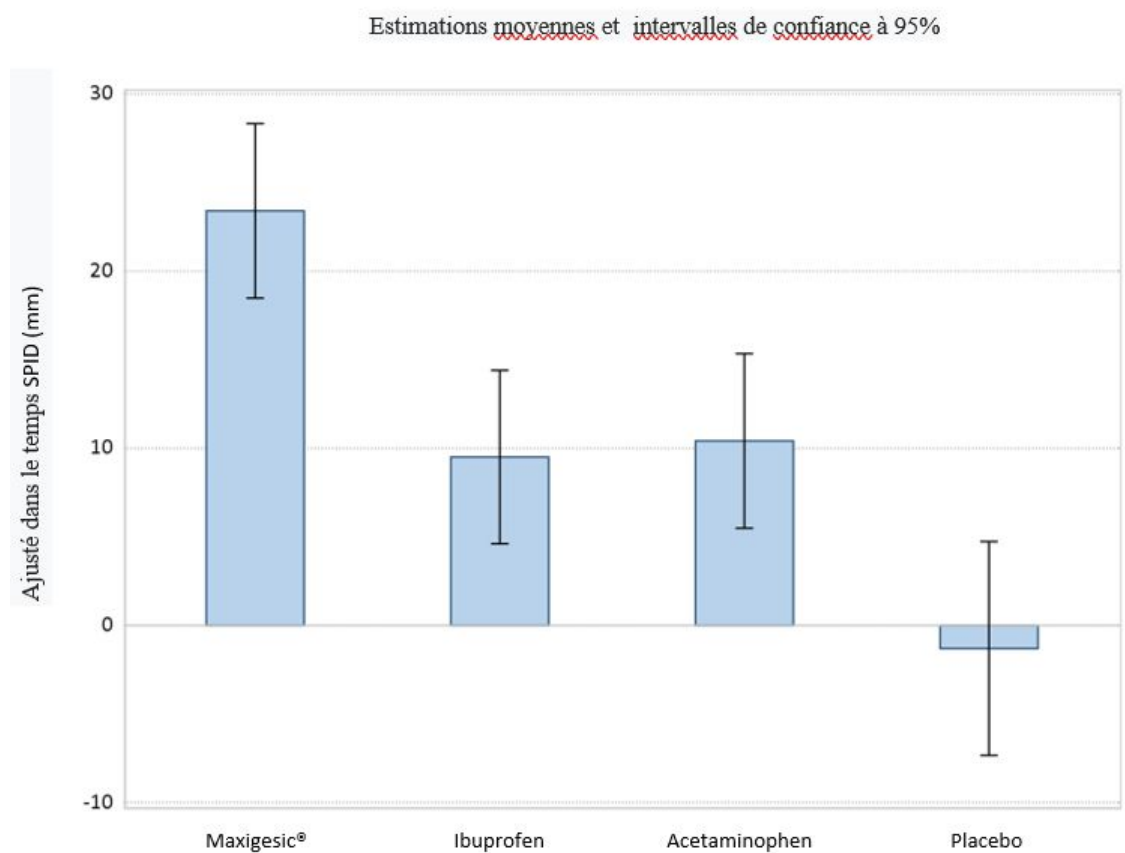
L'analyse de la différence d'intensité de la douleur cumulée (DID) ajustée pour le temps (0-48 heures) montrait que Combogesic (moyenne=23,41, ES=2,50) soulageait plus efficacement la douleur que le placebo (moyenne=-1,30, ES=3,07), le paracétamol (moyenne=10,42, ES=2,50) ou l'ibuprofène (moyenne=9,51, ES=2,49), avec un niveau élevé de signification statistique ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 1 : Résumé de la DID ajustée pour le temps (0-48 heures) par groupe de traitement.**

	<b>Combogesic</b>	<b>Ibuprofène</b>	<b>Paracétamol</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=75</b>	<b>N=76</b>	<b>N=75</b>	<b>N=50</b>
N	75	76	75	50
Moyenne (ES)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)

	<b>Combogesic</b>	<b>Ibuprofène</b>	<b>Paracétamol</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=75</b>	<b>N=76</b>	<b>N=75</b>	<b>N=50</b>
Médiane	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min. ; Max.	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Estimation moyenne (ES)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
Intervalle de confiance de 95 %	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Estimation de la différence (ES)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
Intervalle de confiance de 95 %	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
Valeur de p	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001

**Figure 1: DID<sub>48</sub> ajustée pour le temps jusqu'à la première administration du médicament de secours.**



Remarque : Acétaminophène = paracétamol.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Combogestic est administré par perfusion sur 15 minutes, et la concentration plasmatique maximale de chaque médicament est atteinte à la fin de la perfusion. Les deux médicaments actifs de Combogestic atteignent des taux plasmatiques maximaux dans la même plage de temps et présentent des demi-vies plasmatiques similaires (paracétamol  $2,39 \pm 0,27$  heures, ibuprofène  $1,88 \pm 0,28$  heure).

Les paramètres pharmacocinétiques de Combogestic, déterminés par une étude menée sur 29 volontaires sains, sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) du paracétamol et de l'ibuprofène dans chaque groupe de traitement.**

	Traitement (moyenne $\pm$ DS)			
<i>Paracétamol</i>	Combogestic Perfusion IV, 15 min	Paracétamol IV Perfusion IV, 15 min	Combogestic demi-dose Perfusion IV, 15 min	Combogestic comprimés Comprimé oral
$C_{max}$ (ng/ml)	26 709,57 $\pm$ 5 814,74	26 236,06 $\pm$ 5 430,52	12 880,39 $\pm$ 2 553,15	14 907,16 $\pm$ 6 255,10
$ASC_{0-t}$ (ng.h/ml)	37 553,97 $\pm$ 9 816,96	35 846,20 $\pm$ 8 734,15	18 327,40 $\pm$ 4 758,34	34 980,80 $\pm$ 9 430,21
$ASC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	39 419,95 $\pm$ 10 630,63	37 651,43 $\pm$ 9 454,60	19 337,01 $\pm$ 5 146,46	37 023,82 $\pm$ 10 388,31
$T_{max}$ (h)	0,25 (fin de la perfusion)	0,25 (fin de la perfusion)	0,25 (fin de la perfusion)	0,73 $\pm$ 0,42
$t_{1/2}$ (h)	2,39 $\pm$ 0,27	2,38 $\pm$ 0,25	2,44 $\pm$ 0,25	2,51 $\pm$ 0,33
<i>Ibuprofène</i>	Combogestic Perfusion IV, 15 min	Ibuprofène IV Perfusion IV, 15 min	Combogestic demi-dose Perfusion IV, 15 min	Combogestic comprimés Comprimé oral
$C_{max}$ (ng/ml)	39 506,69 $\pm$ 6 874,06	40 292,97 $\pm$ 7 460,04	20 352,05 $\pm$ 3 090,87	19 637,38 $\pm$ 5 178,29
$ASC_{0-t}$ (ng.h/ml)	73 492,69 $\pm$ 16 509,61	72 169,59 $\pm$ 15 608,70	39 642,48 $\pm$ 9 679,16	70 417,75 $\pm$ 16 260,16
$ASC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	74 743,31 $\pm$ 17 388,69	73 410,65 $\pm$ 16 500,76	40 333,88 $\pm$ 10 240,30	72 202,48 $\pm$ 17 445,46
$T_{max}$ (h)	0,25 (fin de la perfusion)	0,25 (fin de la perfusion)	0,25 (fin de la perfusion)	1,49 $\pm$ 0,89
$t_{1/2}$ (h)	1,88 $\pm$ 0,28	1,87 $\pm$ 0,27	1,88 $\pm$ 0,30	1,99 $\pm$ 0,36

Remarque : Combogestic comprimés = Combogestic paracétamol 500 mg/ibuprofène 150 mg comprimés pelliculés.

Les paramètres pharmacocinétiques étaient similaires après une administration unique de Combogestic par voie intraveineuse ou orale, sauf que la  $C_{max}$  de la formulation intraveineuse était deux fois plus élevée que celle de la formulation orale et, comme prévu, le  $T_{max}$  après administration intraveineuse était atteint beaucoup plus rapidement (en 15 minutes) qu'avec la formulation orale.

### Distribution

Le paracétamol est distribué dans la plupart des tissus corporels. L'ibuprofène est fortement lié (90-99 %) aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation

Le paracétamol est largement métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine, principalement sous forme de glucuronide et de conjugués sulfates inactifs. Moins de 5 % sont excrétés inchangés. Les métabolites du paracétamol comprennent un intermédiaire hydroxylé mineur qui présente une activité hépatotoxique. Cet intermédiaire actif est détoxifié par conjugaison avec le glutathion, mais il peut s'accumuler lors de surdosage de paracétamol et, en l'absence de traitement, il peut entraîner des lésions hépatiques graves, voire irréversibles.

L'ibuprofène est largement métabolisé en composés inactifs dans le foie, principalement par glucuronidation.

Dans une étude clinique d'administration unique, l'effet de l'ibuprofène sur le métabolisme oxydatif du paracétamol a été évalué chez des volontaires sains à jeun. Les résultats de l'étude ont montré que l'ibuprofène ne modifie pas la quantité de paracétamol qui subit un métabolisme oxydatif ; en effet, la quantité de paracétamol et de ses métabolites (mercapturate, cystéine, glucuronide et sulfate de paracétamol) était similaire lorsqu'il était administré seul, sous forme de paracétamol, ou lors d'administration concomitante d'ibuprofène (en association fixe).

### Élimination

La demi-vie d'élimination du paracétamol varie d'environ 1 à 3 heures.

Les métabolites inactifs et une petite quantité d'ibuprofène inchangé sont tous deux excrétés rapidement et complètement par les reins, 95 % de la dose administrée étant éliminée dans l'urine dans les 4 heures qui suivent l'ingestion. La demi-vie d'élimination de l'ibuprofène est comprise entre 1,9 et 2,2 heures.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans des études de toxicité par administration répétées menées sur le rat, la co-administration de paracétamol et d'ibuprofène dans un rapport correspondant à celui de Combogesic (c'est-à-dire à un rapport paracétamol/ibuprofène de 3,3/1) et à des doses approximativement égales à celles que les patients recevraient en utilisant Combogesic à la dose maximale recommandée n'augmentait pas le risque de toxicité gastro-intestinale ou rénale.

L'effet de d'administrations intraveineuses ou périveineuses uniques de Combogesic dans une étude sur l'irritation locale aiguë chez les lapins mâles a montré que Combogesic a un faible potentiel d'induction d'irritation locale lorsqu'il est administré par voie intraveineuse au niveau de dose recommandé. En outre, lors d'une évaluation *in vitro* de la compatibilité sanguine, aucune hémolyse, floculation/précipitation des protéines plasmatiques ou agrégation plaquettaire supplémentaire n'a été observée avec Combogesic par rapport au paracétamol IV ou à l'ibuprofène IV seuls.

### Ibuprofène

La toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène dans les études sur l'animal s'est manifestée principalement sous la forme de lésions et d'ulcérations dans le tractus gastro-intestinal. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas fourni de preuves cliniquement pertinentes d'un potentiel mutagène de l'ibuprofène. Les études menées sur le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effets cancérigènes de l'ibuprofène. L'ibuprofène entraînait une inhibition de l'ovulation chez les lapines ainsi qu'une

perturbation de l'implantation dans diverses espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales ont montré que l'ibuprofène traverse le placenta. Pour les doses toxiques pour la mère, on a observé une augmentation de l'incidence de malformations (malformations du septum ventriculaire).

### Paracétamol

À des doses hépatotoxiques chez la souris et le rat, le paracétamol a montré un potentiel génotoxique et cancérigène (tumeurs du foie et de la vessie). On considère cependant que cette activité génotoxique et cancérigène est liée à des modifications de la métabolisation du paracétamol à des doses/concentrations élevées, et ne présente pas un risque dans le cadre de l'utilisation clinique.

On ne dispose pas d'études classiques utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorhydrate de cystéine monohydraté  
Phosphate disodique dihydraté  
Mannitol  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Combogesic est conditionné dans des flacons en verre transparent de type II de 100 ml, fermés par un bouchon en élastomère bromobutyle gris et une capsule amovible en aluminium, dans un emballage de 10 flacons.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Inspecter visuellement Combogesic pour détecter les particules et un changement de couleur avant l'administration, quand la solution et le conteneur le permettent. Si des particules visiblement opaques, une coloration anormale ou d'autres particules étrangères sont observées, la solution ne doit pas être utilisée.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne peut pas être mélangé avec des diluants. Si une dose unique nécessite moins d'un flacon complet, la quantité correcte doit être perfusée et la solution résiduelle doit être éliminée (voir également la rubrique 4.2).

Combogesic est à usage unique, pour un patient unique. Il ne contient aucun conservateur antimicrobien. Toute solution inutilisée doit être éliminée.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A.forall Access Ltd.  
Stephenstown Industrial Park,  
Balbriggan Co. Dublin, K32 VR92  
Irlande

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE567955

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 29/04/2020

Date de dernier renouvellement : 20/11/2024

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 02/2025