

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nuralgan 500 mg/200 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de paracétamol et 200 mg d'ibuprofène.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé blanc cassé, oblong (longueur 20 mm).

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Nuralgan est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur légère à modérée.

Ce produit est particulièrement adapté pour la douleur qui requiert une analgésie plus forte que celle de l'ibuprofène ou du paracétamol seul.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Pour voie orale et à court terme uniquement (pas plus de 3 jours).

Les effets indésirables peuvent être minimisés par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). Le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent ou si la prise de ce médicament est nécessaire pendant plus de 3 jours. Ce médicament est pour une utilisation à court terme et ne doit pas être utilisé pendant plus de 3 jours.

#### *Adultes (pesant plus de 50 kg)*

La dose habituelle est d'un ou deux comprimé(s) toutes les six heures, si nécessaire, sans dépasser six comprimés (3000 mg de paracétamol et 1200 mg d'ibuprofène) par 24 heures. Attendre au moins 6 heures entre les doses.

#### *Adultes (pesant moins de 50 kg)*

La dose maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour.  
Attendre au moins 6 heures entre les doses.

#### *Personnes âgées :*

Aucun ajustement spécifique de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). Tenez compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés. Les personnes âgées présentent un risque accru d'effets indésirables graves. Si un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est nécessaire, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. Les patients doivent être suivis régulièrement en raison du risque d'hémorragie gastro-intestinale pendant un traitement par AINS.

#### *Insuffisance rénale*

Des précautions doivent être prises avec le dosage de l'ibuprofène chez les patients avec insuffisance rénale. Le dosage doit être évalué individuellement. La dose doit être la plus faible possible et la fonction rénale doit être surveillée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

En cas d'insuffisance rénale, la dose de paracétamol doit être réduite.

Filtration glomérulaire	Dose
10-50 ml/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 ml/min	500 mg toutes les 8 heures

#### *Insuffisance hépatique*

Des précautions doivent être prises avec le dosage de l'ibuprofène chez les patients avec insuffisance hépatique. Le dosage doit être évalué individuellement et la dose doit être la plus faible possible (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Chez les patients avec insuffisance hépatique, la dose de paracétamol doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé.

La dose quotidienne de paracétamol ne peut être supérieure à 2 g dans les situations suivantes :

- insuffisance hépatique,
- syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- malnutrition chronique.

#### *Population pédiatrique*

Le produit est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).

#### Mode d'administration

Pour voie orale.

Afin de réduire les effets secondaires, il est recommandé de prendre Nuralgan avec de la nourriture. Il est aussi recommandé de prendre le médicament avec un grand verre d'eau.

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité (par exemple : bronchospasme, angioedème, asthme, rhinite ou urticaire) associée avec la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- patients ayant un ulcère peptique/hémorragie récurrent actif ou ayant des antécédents d'ulcère peptique/hémorragie (deux épisodes, ou plus, distincts et objectivés d'ulcération ou saignement).
- patients présentant une forme active ou des antécédents d'ulcère/perforation gastro-duodénal ou d'hémorragie, incluant ceux associés aux AINS (voir rubrique 4.4).
- patients présentant des troubles de la coagulation.
- patients présentant une hémorragie cérébrovasculaire ou un autre saignement.
- patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA) (voir rubrique 4.4).
- durant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- patients âgés de moins de 18 ans.

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

Ce médicament est pour une utilisation à court terme et n'est pas recommandé au-delà de 3 jours. L'utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut nuire à la santé.

Afin d'éviter le risque de surdosage :

- aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément (voir rubrique 4.9) ou les effets secondaires graves sont augmentés (voir rubrique 4.5), ,
- respectez les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2).

#### Paracétamol:

Le risque de surdosage est accru chez les patients atteints d'hépatopathie alcoolique non cirrhotique. Une prise en charge médicale immédiate s'impose en cas de surdosage, même si le patient se sent bien, car il y a un risque de dommage hépatique grave.

En cas de fièvre aiguë ou de signes d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et un sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, l'alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5- oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

#### Ibuprofène:

Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2, et risques gastrointestinaux et cardiaques ci-dessus) et en prenant le médicament avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

#### *Événements cardiovasculaires thrombotiques*

##### Ibuprofène

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à une dose élevée (2400 mg/jour), peut être associée à une faible augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que de faibles doses d'ibuprofène (par exemple ≤ 1200 mg/jour) soient associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients avec une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (classes II-III de la NYHA), une cardiopathie ischémique démontrée, une artériopathie périphérique et/ou une maladie vasculaire cérébrale ne doivent être traités par ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg/jour) doivent être évitées.

Une attention particulière doit être portée avant toute instauration d'un traitement à long terme chez des patients ayant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète non insulino-dépendant, tabagisme), en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par Nuralgan. Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

#### *Insuffisance hépatique*

##### Paracétamol/Ibuprofène

L'utilisation de paracétamol à des doses supérieures à celles recommandées peut provoquer une hépatotoxicité, voire une insuffisance hépatique et le décès. De plus, une surveillance régulière de la fonction hépatique est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques, les patients ayant des antécédents de maladie hépatique et les patients qui sont sous traitement à long terme par ibuprofène

ou paracétamol, puisqu'un effet mineur et transitoire de l'ibuprofène sur les enzymes hépatiques a été rapporté.

Des réactions hépatiques sévères, notamment des cas d'ictère et d'hépatite fatale, bien que rares, ont été rapportées avec l'ibuprofène ainsi qu'avec d'autres AINS. Si les anomalies des tests hépatiques persistent ou s'aggravent, ou si des signes et des symptômes cliniques correspondant à une maladie hépatique apparaissent, ou si des manifestations systémiques surviennent (par exemple éosinophilie, éruption cutanée, ...), la prise d'ibuprofène doit être arrêtée. Une hépatotoxicité voire une insuffisance hépatique ont été rapportées avec les deux substances actives, et en particulier avec le paracétamol.

Les patients qui consomment régulièrement de l'alcool en excès par rapport aux quantités recommandées ne doivent pas prendre ce médicament.

Prendre en une seule fois une dose équivalant à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie; il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9). La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique. La posologie doit dans ces cas être adaptée et la dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

- insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert),
- hépatite aiguë,
- insuffisance rénale,
- alcoolisme chronique,
- adultes de moins de 50 kg,
- déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase,
- anémie hémolytique,
- traitement concomitant par des médicaments affectant les fonctions hépatiques,
- déshydratation,
- malnutrition chronique, jeûne (faibles réserves en glutathion hépatique).

La diminution de la dose est recommandée chez les patients qui montrent des signes d'aggravation de la fonction hépatique. Le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance rénale*

##### Paracétamol/Ibuprofène

Il existe un risque minime de toxicité du paracétamol chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Cependant, en raison de la présence d'ibuprofène, des précautions doivent être prises lors de l'initiation du traitement chez les patients déshydratés. Les deux principaux métabolites de l'ibuprofène sont excrétés principalement dans l'urine. L'altération de la fonction rénale peut entraîner une accumulation de ces métabolites dont la signification clinique est inconnue. Il a été rapporté que les AINS entraînaient une néphrotoxicité sous des formes variées : néphrite interstitielle, syndrome néphritique et insuffisance rénale. L'insuffisance rénale provoquée par la prise d'ibuprofène est généralement réversible. Chez les patients insuffisants rénaux, cardiaques ou hépatiques, chez les patients traités par des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et chez les personnes âgées, une prudence est requise étant donné que l'utilisation AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. La dose doit rester la plus faible possible et la fonction rénale doit être surveillée chez ces patients.

Le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

##### Utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, de médicaments anti-inflammatoires et de diurétiques thiazidiques

L'utilisation concomitante d'un médicament inhibant l'enzyme de conversion (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine), d'un médicament anti-inflammatoire (AINS ou inhibiteur de la COX-2) et d'un diurétique thiazidique augmente le risque d'insuffisance rénale. Ceci inclut l'utilisation de produits contenant une association fixe de plus d'une

classe de médicament. L'utilisation concomitante de ces médicaments doit être accompagnée d'une surveillance accrue de la créatinine sérique, en particulier à l'instauration du traitement. L'utilisation concomitante de médicaments appartenant à ces trois classes nécessite des précautions, en particulier chez les patients âgés ou les patients ayant une insuffisance rénale pré-existante.

#### *Personnes âgées*

##### Paracétamol/Ibuprofène

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés qui ont besoin d'un traitement par paracétamol. Toutefois, des précautions sont requises car l'ibuprofène ne doit pas être pris par des sujets âgés de plus de 65 ans sans tenir compte des comorbidités et des médicaments concomitants, en raison du risque accru d'effets indésirables, en particulier d'insuffisance cardiaque, d'ulcération gastro-intestinale et d'insuffisance rénale.

#### *Effets hématologiques*

##### Ibuprofène

Des dyscrasies sanguines ont été rapportées dans de rares cas. Les patients sous traitement à long terme avec de l'ibuprofène doivent être surveillés régulièrement sur le plan hématologique.

#### *Troubles de la coagulation*

##### Ibuprofène

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Il a été montré que l'ibuprofène prolongeait le temps de saignement (en restant toutefois dans les valeurs normales) chez des sujets normaux. Cet effet d'allongement du saignement pouvant être exagéré chez les patients ayant des anomalies hémostatiques sous-jacentes, les produits contenant de l'ibuprofène doivent être utilisés avec précaution chez les personnes ayant des troubles de la coagulation et chez les personnes sous traitement anticoagulant.

#### *Effets gastro-intestinaux*

##### Ibuprofène

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales, pouvant être fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, avec ou sans symptômes d'alerte ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec les doses d'AINS utilisées, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication (hémorragie ou perforation) (voir rubrique 4.3) et chez les personnes âgées. Chez ces patients, le traitement doit être débuté avec la posologie la plus faible possible.

Un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple par du misoprostol ou par des inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour tous les patients nécessitant un traitement concomitant par de faibles doses d'acide acétylsalicylique, ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux) notamment en début de traitement

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Les produits contenant de l'ibuprofène doivent être utilisés avec prudence, et à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte, chez les patients ayant des antécédents d'hémorragie ou d'ulcère gastro-intestinal car leur état peut être exacerbé.

En raison de la présence d'ibuprofène, ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), ainsi que chez les patients atteints de porphyrie et de varicelle.

Ce médicament doit être arrêté en cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale.

L'utilisation concomitante avec d'autres produits contenant des AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Les personnes âgées présentent un risque plus élevé d'effets indésirables avec les AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).

#### *Hypertension*

##### Ibuprofène

Les AINS peuvent entraîner l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante. Chez les patients prenant des médicaments antihypertenseurs avec des AINS, l'effet antihypertenseur peut être altéré. Il convient de prendre des précautions lors de la prescription d'AINS à des patients atteints d'hypertension. La pression artérielle doit être étroitement surveillée au début du traitement par AINS puis à intervalles réguliers.

#### *Insuffisance cardiaque*

##### Ibuprofène

Une rétention hydrosodée et un œdème ont été observés chez certains patients prenant des AINS ; par conséquent, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de rétention hydrosodée ou d'insuffisance cardiaque.

#### *Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)*

##### Ibuprofène

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), tels que la dermatite exfoliatrice, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportés en association avec l'utilisation d'ibuprofène (voir rubrique 4.8). La plupart de ces réactions sont survenues au cours du premier mois de traitement.

En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'ibuprofène doit être immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

#### *Asthme pré-existant*

##### Ibuprofène

Les produits contenant de l'ibuprofène ne doivent pas être administrés aux patients atteints d'asthme sensible à l'acide acétylsalicylique et doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'asthme.

#### *Effets ophtalmologiques*

##### Ibuprofène

Des effets indésirables ophtalmologiques ont été observés avec les AINS; en conséquence, les patients qui développent des troubles visuels pendant le traitement avec des produits contenant de l'ibuprofène doivent effectuer un examen ophtalmologique.

#### *Méningite aseptique*

##### Ibuprofène

Pour les produits contenant de l'ibuprofène, de rares cas de méningite aseptique ont été rapportés, généralement, mais pas toujours, chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) ou d'autres maladies du tissu conjonctif.

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

### Paracétamol

En utilisant les systèmes analytiques actuels, le paracétamol ne provoque pas d'interférences avec les analyses de laboratoire. Toutefois, pour certaines méthodes, la possibilité d'interférences de laboratoire existe, comme indiqué ci-dessous :

#### Analyses d'urine :

Le paracétamol à doses thérapeutiques peut interférer avec la détection de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5HIAA) et causer des résultats faux-positifs. Ces faux-positifs peuvent être éliminées en évitant l'ingestion de paracétamol plusieurs heures avant et pendant le prélèvement de l'échantillon d'urine.

#### *Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente*

##### Ibuprofène

Nuralgan peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque Nuralgan est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

Avec l'utilisation prolongée d'antalgiques, des céphalées peuvent survenir et ne doivent pas être traitées en augmentant la dose du médicament.

#### *Précautions particulières*

##### Ibuprofène

Afin d'éviter l'exacerbation de la maladie ou une insuffisance surrénalienne chez les patients traités par corticoïdes sur du long terme, les doses doivent être diminuées progressivement, au lieu d'arrêter brusquement le traitement, lorsque des produits contenant de l'ibuprofène sont ajoutés au programme de traitement.

Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines peuvent altérer la fertilité de la femme en agissant sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du médicament.

##### *Sodium*

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

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

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

### Ibuprofène

*Comme pour les produits contenant de l'ibuprofène, les associations suivantes avec /.../ sont à éviter:*

*Le groupe dicoumarol :* les AINS peuvent augmenter l'effet des anticoagulants comme la warfarine. Des études expérimentales montrent que l'ibuprofène renforce les effets de la warfarine au niveau temps de saignement. Les AINS et le groupe dicoumarol sont métabolisés par la même enzyme, le CYP2C9.

*Agents antiagrégants plaquettaires:* les AINS ne doivent pas être associés avec des agents antiagrégants plaquettaires comme la ticlopidine car ils exercent une fonction inhibitrice sur les plaquettes additionnelle (voir ci-dessous).

*Méthotrexate* : les AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate et certaines interactions métaboliques peuvent survenir pouvant entraîner une diminution de la clairance du méthotrexate. De ce fait, l'utilisation concomitante d'AINS et de doses élevées de méthotrexate doit donc être évitée (voir ci-dessous).

*Acide acétylsalicylique* : L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du risque d'augmentation des effets indésirables. Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes sur l'extrapolation de ces données à la situation clinique, on ne peut exclure la possibilité que l'utilisation régulière à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose. Aucun effet cliniquement pertinent n'est susceptible de survenir lors d'une utilisation occasionnelle de l'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

*Glycosides cardiaques* : les AINS peuvent exacerber une insuffisance cardiaque, réduire la filtration glomérulaire et augmenter les taux plasmatiques des glycosides (ex : digoxine).

*Mifépristone* : en théorie, il existe un risque de diminution de l'efficacité de la mifépristone, du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines des AINS y compris l'aspirine (acide acétylsalicylique). Des preuves limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration des prostaglandines n'affecte pas de manière indésirable les effets de la mifépristone ou des prostaglandines sur la maturation du col ou la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicamenteuse de grossesse.

*Sulfamides hypoglycémiantes* : de rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients sous sulfamides hypoglycémiantes recevant de l'ibuprofène.

*Les associations suivantes avec /.../ peuvent demander un ajustement de la dose :*

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres agents hypotenseurs. Les diurétiques peuvent aussi augmenter le risque de toxicité rénale induit par les AINS.

Les AINS peuvent réduire l'excrétion des aminoglycosides. Chez les enfants, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'ibuprofène et d'aminoglycosides.

*Lithium* : l'ibuprofène réduit la clairance rénale du lithium et peut donc provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de lithium. L'association doit être évitée sauf si les taux sanguins de lithium peuvent être surveillés fréquemment et si une diminution des doses de lithium peut être envisagée.

*Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques*: il y a un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, chez les patients atteints d'insuffisance rénale (par exemple : en cas de déshydratation et/ou chez les personnes âgées) quand un traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste de l'angiotensine II est donné en même temps qu'un AINS, incluant les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2. Ces associations doivent donc s'administrer avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés correctement et un contrôle de la fonction rénale doit être envisagé après l'instauration de la thérapie concomitante, puis à intervalle régulier durant le traitement (voir rubrique 4.4).

*Bêta-bloquants* : les AINS neutralisent l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants.

*Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)* : ISRS et AINS entraînent chacun un risque accru d'hémorragie (par exemple gastrointestinale). Ce risque est augmenté quand ils sont associés. Le mécanisme pourrait être lié à une diminution de l'absorption de la sérotonine par les plaquettes (voir rubrique 4.4).

*Ciclosporine* : on pense que l'administration concomitante d'AINS et de cyclosporine est capable d'augmenter le risque de néphrotoxicité en raison d'une diminution de la synthèse de la prostacycline dans le rein. En conséquence, en cas de traitement combiné, la fonction rénale doit être étroitement surveillée.

*Captopril* : des études expérimentales indiquent que l'ibuprofène contrecarre l'effet du captopril sur l'excrétion sodique.

*Thiazides, préparations apparentées aux thiazides et diurétiques de l'anse* : les AINS peuvent neutraliser l'effet diurétique du furosémide et du bumétanide, éventuellement par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Ils peuvent également contrecarrer l'effet antihypertenseur des thiazides.

*Tacrolimus* : on pense que l'administration concomitante d'AINS et de tacrolimus est capable d'augmenter le risque de néphrotoxicité en raison d'une diminution de la synthèse de la prostacycline dans le rein. En conséquence, en cas de traitement combiné, la fonction rénale doit être étroitement surveillée.

*Méthotrexate* : le risque d'interaction potentielle entre un AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte dans le cadre d'un traitement à faible dose par le méthotrexate, en particulier chez les insuffisants rénaux. Chaque fois qu'un traitement combiné est administré, la fonction rénale doit être surveillée. La prudence s'impose si un AINS et du méthotrexate sont administrés ensemble dans les 24 heures, car les taux plasmatiques de méthotrexate peuvent augmenter, entraînant une toxicité accrue (voir ci-dessus).

*Corticoïdes* : un traitement concomitant entraîne un risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale.

*Médicaments antiplaquettaires* : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir ci-dessus).

*Inhibiteurs du CYP2C9* : l'administration concomitante d'ibuprofène avec des inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Dans une étude avec le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), une augmentation de l'exposition au S(+)-ibuprofène d'environ 80 à 100 % a été montrée. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C9, en particulier lorsqu'une forte dose d'ibuprofène est administrée avec du voriconazole ou du fluconazole.

## Paracétamol

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.

*Antagonistes de la vitamine K*: Un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K (en particulier de la warfarine) peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. L'effet peut déjà se produire à des doses quotidiennes de 1,5 à 2 g pendant 5 à 7 jours. Dans ce cas, un contrôle régulier du International Normalised Ratio (INR) est recommandé. La prise occasionnelle de paracétamol n'a pas d'effet significatif sur la tendance hémorragique.

*Inducteurs enzymatiques et alcool*: Le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et l'alcool. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9)..

*Probenécide*: Le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Chez les patients prenant simultanément du probénécide, la dose de paracétamol doit être réduite.

*Isoniazide*: L'isoniazide diminue la clairance du paracétamol, ce qui peut augmenter la concentration plasmatique de paracétamol en inhibant son métabolisme dans le foie. Néanmoins, chez certains patients, la formation de métabolites toxiques a été observée suite à l'induction du métabolisme du paracétamol. Ce risque semble être le plus élevé peu de temps après l'arrêt de l'isoniazide ou chez les acétyleurs rapides de l'isoniazide si le paracétamol est pris tardivement dans l'intervalle posologique de l'isoniazide.

*Propanthéline, antidépresseurs avec propriétés anticholinergiques et narcotiques analgésiques*: Ils réduisent la vidange gastrique et donc l'absorption du paracétamol.

*Métoclopramide et dompéridone*: Accélère l'absorption du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.

*Lamotrigine*: Diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique

*Flucloxacilline*: 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).

*Interaction avec les tests diagnostiques*: L'administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase.

*Anticontraceptifs hormonaux/œstrogènes*: Diminution du taux plasmatique du paracétamol avec une efficacité éventuellement réduite, en raison de l'induction du métabolisme.

*Chloramphénicol*: Renforcement possible de la toxicité du chloramphénicol par inhibition du métabolisme hépatique. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de chloramphénicol lorsque le paracétamol est associé au chloramphénicol injectable.

## Paracétamol/Ibuprofène

*Colestyramine* : Le traitement concomitant de la colestyramine avec l'ibuprofène entraîne une absorption prolongée et réduite (25%) d'ibuprofène. De plus, la colestyramine peut réduire l'absorption du paracétamol. Lorsqu'une administration concomitante de Nuralgan et de colestyramine est nécessaire, Nuralgan doit alors être pris au moins 2 heures avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.

*Zidovudine* : L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités avec la zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés. De plus, des données probantes indiquent l'existence d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant à base de zidovudine et d'ibuprofène.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

### Ibuprofène

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal. Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de grossesse.

Le risque absolu de malformations cardiovasculaires était augmenté de moins de 1% jusqu'à environ 1,5%. Le risque est vraisemblablement augmenté en fonction de la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la létalité embryo-fœtale. De plus, des augmentations des incidences de différentes malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux traités par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

À compter de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, l'utilisation d'ibuprofène peut entraîner un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. Cet événement survient peu de temps après le début du traitement et disparaît généralement après son interruption. Par ailleurs, des cas d'obturation du canal artériel ont été signalés en cas de traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart avaient disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, au cours du premier et du deuxième trimestre de grossesse, l'ibuprofène ne doit pas être administré sauf nécessité absolue. Si l'ibuprofène est utilisé par une femme qui souhaite concevoir un enfant, ou durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit rester la plus faible possible et la durée du traitement doit être la plus courte possible. Il convient d'envisager un suivi de grossesse pour surveiller le risque d'oligohydramnios et d'obturation du canal artériel, suite à une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à compter de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse. L'utilisation de Nuralgan devra être interrompue en cas d'oligohydramnios ou d'obturation du canal artériel.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à :
  - une toxicité cardiopulmonaire (obstruction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
  - un dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligohydramnios ;
- la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :
  - un éventuel allongement du temps de saignement, un effet anti-agrégant susceptible de survenir même à de très faibles doses ;
  - une inhibition des contractions utérines retardant ou allongeant la durée du travail.

Par conséquent, Nuralgan est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

### Paracétamol

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

### Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer en très faibles quantités (0.0008% de la dose maternelle) dans le lait maternel. Aucun effet nocif pour les nourrissons n'est connu. Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de Nuralgan, aucun effet n'est attendu chez les enfants allaités. Nuralgan peut être utilisé pendant l'allaitement.

## Fertilité

L'utilisation du produit peut altérer la fertilité de la femme et n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir un enfant ou qui sont en cours d'investigation d'une infertilité, l'arrêt du médicament doit être envisagé.

Il n'y a pas suffisamment de données cliniques adéquates disponibles concernant la fertilité masculine.

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

Des effets indésirables, tels que des vertiges, une somnolence, une fatigue et des troubles visuels sont possibles après la prise d'AINS. Les patients qui présentent ces symptômes ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

Les essais cliniques menés avec ce produit n'ont indiqué aucun autre effet indésirable que ceux mentionnés pour le paracétamol seul ou l'ibuprofène seul.

Le tableau suivant répertorie les effets indésirables issus des données de pharmacovigilance ressentis par les patients prenant de l'ibuprofène seul ou du paracétamol seul en utilisation à court et à long terme. Les événements indésirables qui ont été associés à l'ibuprofène seul ou au paracétamol seul sont présentés ci-dessous, classés par classe de système d'organe et par fréquence.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence :

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>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet secondaire</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose, anémie aplasique <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Anémie <sup>1</sup>
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions allergiques <sup>2</sup>
	Très rare	Réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement. Les symptômes peuvent inclure un gonflement du visage, de la langue et de la gorge, dyspnée, tachycardie, hypotension <sup>2</sup>
	Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique <sup>2</sup>
Affections psychiatriques	Très rare	Confusion, dépression et hallucinations
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée et vertige
	Rare	Paresthésie
	Très rare	Méningite aseptique <sup>3</sup> , névrite optique et somnolence
Affections oculaires	Très rare	Trouble visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Acouphène et vertige
Affections cardiaques	Fréquent	Oedème <sup>4</sup>
	Très rare	Insuffisance cardiaque
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension <sup>4</sup>
Affections respiratoires,	Très rare	Réactivité respiratoire, notamment asthme,

thoraciques et médiastinales		exacerbation de l'asthme, bronchospasme et dyspnée <sup>2</sup>
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie et gêne gastrique <sup>5</sup>
	Peu fréquent	Ulcère peptidique, perforation gastro-intestinale ou hémorragie gastro-intestinale, méléna, hématuries <sup>6</sup> , stomatite ulcéreuse et une exacerbation de colite et de la maladie de Crohn <sup>7</sup> , gastrite, pancréatite, flatulence et constipation
Affections hépatobiliaires	Rare	Anomalie de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique et ictère <sup>8</sup>
	Très rare	Hépatotoxicité <sup>8</sup>
	Fréquence indéterminée	Hépatite <sup>8</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Acidose métabolique à trou anionique élevé <sup>9</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperhidrose
	Peu fréquent	Eruption cutanée variée
	Rare	Prurit, éruptions, angio-œdème, urticaire
	Très rare	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.  Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique <sup>2</sup> ), purpura
	Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité). Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Réaction de photosensibilité
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Pyurie stérile (urine trouble)
	Fréquence indéterminée	Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses <sup>10</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise
	Très rare	Fatigue
Lésions, intoxications et complications procédurales	Rare	Surdosage et intoxication
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT) et anomalies des tests de la fonction hépatique avec le paracétamol. Augmentation de la créatinine sanguine et augmentation de l'urée sanguine.
	Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la phosphatase alcaline (PAL), de la créatinine phosphokinase (CPK), diminution du taux d'hémoglobine et augmentation de la numération plaquettaire.

Description de certains effets indésirables

<sup>1</sup> Les premiers signes sont de la fièvre, des maux de gorge, des aphtes superficiels, des symptômes pseudo-grippaux, un épuisement sévère, des saignements et des ecchymoses inexplicables et des saignements de nez.

<sup>2</sup> Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées. Elles peuvent se manifester par (a) une réaction allergique non spécifique et une anaphylaxie, (b) une activité des voies respiratoires incluant asthme, exacerbation de l'asthme, bronchospasme ou dyspnée ou (c) un groupe de troubles cutanés, y compris différents types d'éruptions cutanées, prurit, urticaire, purpura, angioedème et, plus rarement, dermatoses exfoliatives et bulleuses (y compris syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).

<sup>3</sup> Le mécanisme pathogène de la méningite aseptique induite par les médicaments n'est pas totalement élucidé. Toutefois, les données disponibles sur la méningite aseptique liée aux AINS suggèrent une réaction d'hypersensibilité (en lien avec une relation temporelle avec la prise du médicament, et la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament). A noter : des cas isolés de méningite aseptique chez des patients ayant des maladies auto-immunes préexistantes (tels que lupus érythémateux disséminé et maladie mixte des tissus conjonctifs) pendant un traitement par ibuprofène, avec des symptômes tels que : raideur de nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation ont été observés (voir rubrique 4.4).

<sup>4</sup> Des études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2 400 mg/jour) peut être associée à une faible augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

<sup>5</sup> Les événements indésirables observés le plus souvent sont de nature gastro-intestinale.

<sup>6</sup> Parfois mortelle, en particulier chez les personnes âgées.

<sup>7</sup> Voir rubrique 4.4.

<sup>8</sup> Plus particulièrement en cas de surdosage de paracétamol (voir rubrique 4.9).

<sup>9</sup> Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et prenant du paracétamol (voir rubrique 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion.

<sup>10</sup> Surtout en cas d'utilisation à long terme, associée à une augmentation de l'urée sérique et de l'œdème.

Comprend également la nécrose papillaire.

#### 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 :

#### **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 liés à un surdosage de paracétamol :**

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques et chez les adultes de moins de 50 kg.

Les patients traités à long terme avec de la carbamazépine, du phénobarbital, de la phénytoïne, de la primidone, de la rifampicine, du millepertuis ou d'autres médicaments qui induisent les enzymes hépatiques, présentent un risque plus élevé de surdosage.

L'hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l'absence de symptômes.

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleur abdominale apparaissent généralement cours des premières 24 heures.

Un surdosage important (à partir de 10 chez les adultes, équivalent à 20 comprimés) entraîne une toxicité hépatique aiguë, avec cytolyse hépatique, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort. Des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont également été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l'administration).

Une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'une nécrose tubulaire aiguë, fortement évoquée par des douleurs lombaires, une hématurie et une protéinurie, peut se développer même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des arythmies cardiaques et des pancréatites ont été rapportées.

Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en cas de présence des facteurs de risque précités (ingestion de 5 g – équivalent à 10 comprimés).

#### *Procédure d'urgence*

- hospitalisation immédiate même en l'absence de symptômes précoces. Les symptômes peuvent se limiter à des nausées ou à des vomissements et peuvent ne pas refléter la gravité du surdosage ou le risque de lésions organiques ;
- prélèvement sanguin, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol ;
- administration de l'antidote N-acétylcystéine, en intraveineuse ou par voie orale, si possible dans les 8 heures après ingestion ;
- administration de charbon actif, si possible dans un délai d'une heure après l'ingestion ;
- traitement symptomatique

Les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique grave au-delà de 24 heures après l'ingestion doivent être pris en charge conformément aux guidances reconnues.

#### **Symptômes liés à un surdosage d'ibuprofène :**

Chez les enfants, l'ingestion de plus de 400 mg/kg d'ibuprofène peut provoquer des symptômes. Chez l'adulte, l'effet dose-réponse est moins net.

La demi-vie en cas de surdosage est de 1,5 à 3 heures.

La plupart des personnes qui ont ingéré des quantités cliniquement importantes d'AINS ne souffriront que de nausées, vomissements, douleurs abdominales ou, plus rarement, diarrhées. Des bourdonnements d'oreilles, des maux de tête et des saignements gastro-intestinaux sont également possibles. Dans les cas plus graves d'intoxication, une toxicité est observée au niveau du système nerveux central et se traduit par une somnolence, parfois une excitation et une désorientation ou un coma.

Il arrive parfois que les patients présentent des convulsions. Dans les cas graves d'intoxication, une acidose métabolique peut survenir et le temps de prothrombine/INR peut augmenter, probablement en raison de l'interférence avec les effets des facteurs de coagulation dans la circulation sanguine.

Insuffisance rénale aiguë et lésion du foie peuvent survenir en cas de déshydratation. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les personnes asthmatiques.

#### *Prise en charge*

Le traitement doit être symptomatique et adapté à la situation et inclure le dégagement des voies respiratoires et la surveillance des signes cardiaques et des signes vitaux jusqu'à la stabilisation du patient. Il conviendra d'envisager l'administration orale de charbon si le patient se présente dans l'heure suivant l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique du médicament. Dans le cas de convulsions fréquentes ou prolongées, celles-ci devront être traitées par l'administration intraveineuse de diazépam ou de lorazépam. Des bronchodilatateurs seront administrés pour traiter l'asthme.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : paracétamol en association sauf aux psycholeptiques  
Code ATC: N02BE51

#### Mécanisme d'action

Les actions pharmacologiques de l'ibuprofène et du paracétamol diffèrent par leur site et leur mode d'action. Ces modes d'action complémentaires sont synergiques, ce qui entraîne une plus grande activité antinociceptique et antipyrétique que les actifs seuls.

Bien que le site exact et le mécanisme d'action antalgique du paracétamol ne soient pas clairement définis, il semble qu'il induise une analgésie en élevant le seuil de la douleur. Le mécanisme potentiel peut impliquer l'inhibition de la voie du monoxyde d'azote médiée par différents récepteurs de neurotransmetteurs, notamment la N-méthyl-D-aspartate et la substance P.

L'ibuprofène est un dérivé de l'acide propionique qui possède une activité antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Les effets thérapeutiques du médicament en tant qu'AINS proviennent de son effet inhibiteur sur l'enzyme cyclo-oxygénase, qui entraîne une réduction de la synthèse des prostaglandines.

#### Pharmacodynamiques

Les effets antipyrétiques de l'ibuprofène sont produits par l'inhibition centrale des prostaglandines dans l'hypothalamus. L'ibuprofène inhibe de manière réversible l'agrégation plaquettaire. Chez l'homme, l'ibuprofène réduit les douleurs inflammatoires, les gonflements et la fièvre.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante. Certaines études pharmacodynamiques montrent que lorsque des doses uniques d'ibuprofène de 400 mg étaient prises dans les 8 heures avant ou les 30 minutes après la prise d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire survenait. Bien qu'il existe des incertitudes sur l'extrapolation de ces données à la situation clinique, on ne peut exclure la possibilité que l'utilisation régulière à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose. Aucun effet cliniquement pertinent n'est susceptible de survenir lors d'une utilisation occasionnelle de l'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité clinique de l'association ibuprofène 200 mg/paracétamol 500 mg a été étudiée dans des études sur la douleur aiguë et chronique.

Dans un essai randomisé, en double aveugle avec contrôle placebo, 735 patients souffrant de douleurs dentaires post-opératoires ont été traités avec ½, 1 ou 2 comprimés de la combinaison ibuprofène/paracétamol, ou avec le paracétamol ou l'ibuprofène en monothérapie, ou avec le placebo.

- L'efficacité d'une dose unique a été évaluée avec le SPRID 0-8 (différence de la somme du soulagement de la douleur et de l'intensité de la douleur de 0 à 8 heures). Les résultats indiquent qu'une dose unique de 1 comprimé de la combinaison était plus efficace que le placebo, 500 et 1000 mg de paracétamol ( $p < 0,0001$ ) et 200 mg d'ibuprofène ( $p = 0,0001$ ). De même, une dose unique de 2 comprimés de la combinaison était plus efficace que le placebo, 1000 mg de paracétamol ( $p < 0,0001$ ) et 400 mg d'ibuprofène ( $p = 0,0221$ ). Un comprimé de la combinaison était plus efficace que ½ comprimé ( $p = 0,0189$ ), mais ne différait pas significativement de 2 comprimés de la combinaison.
- L'efficacité de doses multiples de l'association ibuprofène/paracétamol (prises à au moins 8 heures d'intervalle) a été évaluée comme le « nombre de 24 heures complétées avec  $\leq 1$  médicament de secours » (0, 1, 2, 3 périodes) 72 heures après la chirurgie, avec le confort des patients est au moins « bon ». Les résultats indiquent que des doses multiples de la combinaison (½, 1 et 2 comprimés) ont été plus efficaces que le placebo (tous  $p < 0,0001$ ).

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle contre comparateur actif, 892 patients souffrant de douleurs chroniques au genou ont été traités avec 1 ou 2 comprimés du produit combiné, ou 1000 mg de paracétamol ou 400 mg d'ibuprofène en monothérapie pendant 13 semaines (TID).

- L'efficacité à court terme a été évaluée selon l'indice de WOMAC pour la douleur (EVA 0-100 mm) au jour 10. Les résultats indiquent que deux comprimés (et non 1 comprimé) de la combinaison ont été plus efficaces que 1000 mg de paracétamol (-5,3 [-8,5, -2,1] ;  $p = 0,0012$ ), mais deux comprimés ne différaient pas significativement de 400 mg d'ibuprofène.

- L'efficacité à long terme a été évaluée à la semaine 13 en fonction de la satisfaction des patients vis-à-vis du médicament à l'étude (5 points Likert ; 1 = excellent, 5 = inacceptable).

Les résultats indiquent qu'à long terme, les patients étaient plus satisfaits de la combinaison (1 et 2 comprimés) par rapport au paracétamol 1000 mg (-0,28 [-0,51, -0,05],  $p=0,0152$  et -0,43 [-0,66, -0,20],  $p= 0,0002$ , resp.), mais pas comparé à 400 mg d'ibuprofène.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le paracétamol et l'ibuprofène sont facilement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal, le pic de concentration plasmatique est atteint entre 10 et 60 minutes après une administration par voie orale. Le taux et l'absorption du paracétamol et de l'ibuprofène dans cette combinaison fixe sont légèrement retardés en cas d'administration après un repas.

### Distribution

Comme tout produit contenant du paracétamol, il est distribué dans la plupart des tissus de l'organisme.

L'ibuprofène se lie fortement (90 à 99%) aux protéines plasmatiques.

### Métabolisme

Le paracétamol est essentiellement métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine, principalement sous forme glycoconjuguée et sulfoconjuguée inactive. Moins de 5% sont excrétés sous forme inchangée. Les métabolites du paracétamol incluent un intermédiaire mineur hydroxylé, qui a une activité hépatotoxique. Cet intermédiaire actif est détoxifié par conjugaison avec le glutathion ; cependant il peut s'accumuler après un surdosage de paracétamol et, en l'absence de traitement, il peut causer des lésions hépatiques sévères voire irréversibles.

Le paracétamol est métabolisé différemment par les nourrissons prématurés, les nouveau-nés et les jeunes enfants par rapport aux adultes ; la sulfoconjugaison étant prédominante.

L'ibuprofène est largement métabolisé en composés inactifs dans le foie, principalement par glucuronidation. Les voies métaboliques du paracétamol et de l'ibuprofène sont distinctes et il ne devrait y avoir aucune interaction médicamenteuse pour laquelle le métabolisme de l'un affecte le métabolisme de l'autre. Une étude expérimentale utilisant des enzymes hépatiques humaines n'a pas montré d'éventuelle interaction médicamenteuse sur les voies métaboliques.

Dans une autre étude, 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 indiqué que l'ibuprofène ne modifiait pas la quantité de paracétamol subissant un métabolisme oxydatif, étant donné que les quantités de paracétamol et de ses métabolites (glutathion, mercapturate, cystéine, glucuronide et sulfate) étaient similaires lorsque le paracétamol était administré seul, ou conjointement à l'ibuprofène (sous forme d'association fixe Nuralgan). Cette étude élimine tous risques hépatiques supplémentaires provenant du métabolite hépatotoxique du paracétamol, le N-acétyl benzoquinone imine, s'il est administré avec de l'ibuprofène.

### Élimination

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

Les métabolites inactifs et une faible quantité d'ibuprofène sous forme inchangée sont excrétés rapidement et complètement par les reins ; 95% de la dose administrée étant éliminés dans l'urine dans les quatre heures suivant l'ingestion. La demi-vie d'élimination de l'ibuprofène est d'environ 2 heures.

### Relation pharmacocinétique

Une étude spécifique visant à étudier les éventuels effets du paracétamol sur la clairance plasmatique de l'ibuprofène et vice versa n'a pas identifié d'interactions médicamenteuses.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### *Ibuprofène*

Une toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène dans des expérimentations menées chez l'animal a été observée principalement sous forme de lésions et d'ulcérations au niveau du tractus gastro-intestinal. Des études in vitro et in vivo n'ont apporté aucune preuve cliniquement pertinente d'un potentiel mutagène de l'ibuprofène. Dans des études menées chez le rat et la souris, aucune preuve d'effets carcinogènes de l'ibuprofène n'a été démontrée. L'ibuprofène a entraîné une inhibition de l'ovulation chez le lapin, ainsi qu'un trouble de l'implantation chez différentes espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales ont démontré que l'ibuprofène passe la barrière placentaire. À des doses maternotoxiques, une incidence accrue de malformations (communication interventriculaire) a été observée.

#### *Paracétamol*

À des doses hépatotoxiques, le paracétamol a montré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée à des changements du métabolisme du paracétamol à doses/concentrations élevées et ne présente pas de risque dans le cadre de l'utilisation clinique.

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**

#### *Noyau du comprimé:*

Povidone (E1201)  
Cellulose microcristalline  
Glycolate d'amidon sodique  
Stéarate de magnésium

#### *Pelliculage du comprimé:*

Alcool polyvinylique  
Macrogol  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Blisters : 3 ans  
Flacon : 2 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**

Plaquettes blanches opaques en PVC/PVDC-Al.  
Boîtes de 3, 6, 8, 9, 10, 12, 16, 18 et 30 comprimés pelliculés.

Plaquettes blanches opaques en PVC/PVDC-Al. Plaquette prédécoupée unitaire de 90x1, 120x1, 180x1, 200x1 ou 240x1 pour un usage hospitalier.

Flacons PEHD blancs opaques avec un bouchon PPBD contenant un dessicant à base de silice. Boîtes de 30 comprimés pelliculés. Des flacons de 120 comprimés pelliculés sont disponibles pour un usage hospitalier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale 26-28  
1080 Bruxelles

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

BE600524 (blister) – BE662244 (flacon)  
LU : 2022090199

- 0935294: Boîte de 3 comprimés
- 0935313: Boîte de 6 comprimés
- 0935327: Boîte de 8 comprimés
- 0935331: Boîte de 9 comprimés
- 0935344: Boîte de 10 comprimés
- 0935358: Boîte de 12 comprimés
- 0935361: Boîte de 16 comprimés
- 0935375: Boîte de 18 comprimés
- 0951916: Boîte de 30 comprimés
- 0935389: Boîte de 90\*1 comprimés
- 0935392: Boîte de 120\*1 comprimés
- 0935408: Boîte de 180\*1 comprimés
- 0935411: Boîte de 200\*1 comprimés
- 0935425: Boîte de 240\*1 comprimés
- 0961697 : Boîte de 30 comprimés (flacon)
- 0961702 : Boîte de 120 comprimés (flacon)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 16/06/2022

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

Date de mise à jour du texte : 01/2025

Date d'approbation du texte : 02/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS:  
<http://notices.fagg-afmps.be>