

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Brufen Plus Paracetamol 200 mg/500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'ibuprofène et 500 mg de paracétamol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale, mesurant 19,7 mm x 9,2 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pour le soulagement temporaire des douleurs légères à modérées associées à la migraine, aux maux de tête, au mal de dos, aux règles douloureuses, aux douleurs dentaires et musculaires, aux symptômes de rhume et de grippe, au mal de gorge et à la fièvre. Ce médicament est particulièrement adapté pour les douleurs n'ayant pas été soulagées par l'ibuprofène ou le paracétamol seul.

Brufen Plus Paracetamol est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour une utilisation de courte durée uniquement (pas plus de 3 jours).

Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).

Le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le médicament est nécessaire pendant plus de 3 jours.

Ce médicament est destiné à une utilisation de courte durée et n'est pas recommandé au-delà de 3 jours.

Adultes

Un comprimé à prendre jusqu'à trois fois par jour avec de l'eau. L'intervalle entre chaque dose unique doit être de six heures minimum.

Si une dose d'un comprimé ne contrôle pas les symptômes, deux comprimés au maximum peuvent être pris jusqu'à trois fois par jour. Laisser six heures minimum entre chaque dose.

Ne pas prendre plus de six comprimés (1 200 mg d'ibuprofène, 3 000 mg de paracétamol) par période de 24 heures.

Sujets âgés

Aucune modification spécifique de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Les sujets âgés sont exposés à un risque accru de conséquences graves découlant des effets indésirables. Si le recours à un AINS est jugé nécessaire, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible. Pendant un traitement par AINS, le patient doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour déceler la survenue éventuelle d'hémorragies gastro-intestinales.

Population pédiatrique

Ne convient pas aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre chaque dose doit être prolongé. Les médicaments contenant du paracétamol ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance hépatocellulaire grave (voir rubriques 4.3 et 4.4).

La dose efficace quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour (jusqu'à 2 g/jour au maximum) dans les situations suivantes:

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

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre chaque dose doit être prolongé. Un intervalle entre chaque dose d'au moins 6 heures doit être respecté. Les médicaments contenant du paracétamol ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance rénale sévère. (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Pour réduire les effets indésirables, il est recommandé aux patients de prendre ce médicament avec des aliments.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué:

- Chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En utilisation concomitante avec d'autres médicaments contenant du paracétamol: risque accru d'effets indésirables graves (voir rubrique 4.5).
- Chez les patients avec des antécédents de réactions d'hypersensibilité (p. ex. bronchospasme, angioedème, asthme, rhinite ou urticaire) associées à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Chez les patients présentant un ulcère peptique actif/une hémorragie active ou des antécédents d'ulcère peptique/d'hémorragie récurrent(e) (deux épisodes distincts ou plus d'ulcération ou d'hémorragie prouvée).
- Chez les patients présentant des antécédents d'ulcération/de perforation gastro-intestinale

ou d'hémorragie, ou une ulcération/perforation gastro-intestinale ou hémorragie existante, y compris les cas associés aux AINS (voir rubrique 4.4).

- Chez les patients présentant des troubles de la coagulation.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance cardiaque sévère (NYHA [New York Heart Association] de classe IV) (voir rubrique 4.4).
- En utilisation concomitante avec d'autres médicaments contenant des AINS, y compris des inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et des doses d'acide acétylsalicylique supérieures à 75 mg par jour : risque accru d'effets indésirables (voir rubrique 4.5).
- Pendant le dernier trimestre de grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel fœtal avec une éventuelle hypertension pulmonaire (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament est destiné à une utilisation de courte durée et n'est pas recommandé au-delà de 3 jours.

Paracétamol

La prudence est de mise si le paracétamol est administré à des patients présentant :

- une insuffisance rénale sévère,
- une insuffisance hépatique sévère,
- un syndrome de Gilbert,
- une hépatite aiguë,
- un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase,
- un abus d'alcool/alcoolisme chronique,
- une malnutrition chronique, un faible indice de masse corporelle, une anorexie,
- une déshydratation,
- une administration concomitante de médicaments affectant la fonction hépatique.

Le risque de surdosage en paracétamol est plus élevé chez les patients présentant une maladie du foie liée à l'alcool non cirrhotique. Ne pas prendre avec d'autres produits contenant du paracétamol. Un médecin doit être consulté immédiatement en cas de surdosage, même si le patient se sent bien, en raison du risque de lésions hépatiques graves retardées (voir rubrique 4.9).

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 et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, 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 au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.2 et les risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous). Ils peuvent également être réduits si les patients prennent la dose avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier

d'hémorragie et de perforation gastro-intestinale, qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.2).

Dissimulation des symptômes d'infections sous-jacentes

Brufen Plus Paracétamol peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder l'initiation d'un traitement adéquat et donc conduire à l'aggravation de l'infection. Ce phénomène a été observé en cas de pneumonie bactérienne communautaire et de complications d'origine bactérienne suite à une varicelle. Lorsque Brufen Plus Paracétamol est administré pour le traitement de la fièvre ou le soulagement de la douleur liée à une infection, une surveillance de l'infection est recommandée. En milieu non hospitalier, les patients doivent consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent.

La vigilance est recommandée chez les patients présentant certaines affections:

Troubles respiratoires

Chez les patients souffrant ou présentant des antécédents de bronchite asthmatique ou d'allergies, il a été rapporté que les AINS précipitent le bronchospasme.

LES et connectivite mixte

Chez les patients présentant un lupus érythémateux systémique (LES) et des troubles liés à la maladie du tissu conjonctif mixte, il peut exister un risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance et des conseils médicaux appropriés sont nécessaires pour les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, car une rétention liquidienne, une hypertension et des œdèmes ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à des doses élevées (2 400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (p. ex., infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que l'ibuprofène à faible dose (p. ex., ≤ 1 200 mg/jour) est associé à une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension incontrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (classe II-III de la NYHA), une cardiopathie ischémique établie, une artériopathie périphérique et/ou une maladie cérébrovasculaire ne devront être traités par ibuprofène qu'après une réflexion approfondie, et les doses élevées (2 400 mg/jour) doivent être évitées.

Une réflexion particulière doit être instaurée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si de fortes doses d'ibuprofène (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Insuffisance cardiovasculaire, rénale et hépatique

L'administration d'AINS peut entraîner une diminution dose-dépendante de la formation de prostaglandines et précipiter une insuffisance rénale. Les patients les plus exposés à cet effet sont ceux présentant des troubles de la fonction rénale, des troubles cardiaques, un dysfonctionnement hépatique, ceux prenant des diurétiques et les sujets âgés. La fonction rénale doit être surveillée chez ces patients. Le traitement doit être arrêté chez ces patients qui développent une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Il est recommandé de réduire la dose chez les patients présentant 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).

Effets gastro-intestinaux

Les AINS doivent être administrés avec prudence aux patients présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'exacerbation de ces pathologies (voir rubrique 4.8).

Des cas d'hémorragie, d'ulcération et de perforation gastro-intestinale, pouvant être fatales, ont été rapportés avec tous les AINS à tout moment pendant le traitement, accompagnés ou non de symptômes précurseurs ou d'antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose d'AINS administrée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complications hémorragiques ou de perforation (voir rubrique 4.3) et chez les sujets âgés. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible disponible. La thérapie combinée avec des agents protecteurs (p. ex., misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant une administration concomitante d'acide acétylsalicylique à faible dose ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les sujets âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (surtout l'hémorragie gastro-intestinale), en particulier lors des premières étapes du traitement.

La vigilance est recommandée chez les patients recevant des traitements concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'une ulcération ou une hémorragie gastro-intestinale se produit chez les patients recevant des médicaments contenant de l'ibuprofène, le traitement doit être interrompu.

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées graves, dont certaines fatales, y compris la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées dans de très rares cas en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). Le risque de présenter ces réactions semble plus élevé en début de traitement, l'apparition de la réaction ayant lieu dans la majorité des cas dans le premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en relation avec l'utilisation de médicaments contenant de l'ibuprofène. L'utilisation de ce médicament doit être interrompue dès la première apparition des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, tels qu'une éruption cutanée, des lésions des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Fertilité féminine altérée

Des données limitées laissent à penser que les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase/la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation et leur utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir un enfant ou dont on recherche les causes de l'infertilité, l'arrêt de la prise du médicament doit être envisagé.

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 d'autres médicaments anti-

inflammatoires (AINS), sauf sur avis médical.

Ce médicament (comme tout autre médicament contenant du paracétamol) est contre-indiqué en association avec d'autres médicaments contenant du paracétamol: risque accru d'effets indésirables graves (voir rubrique 4.3).

Ce médicament (comme tout autre médicament contenant de l'ibuprofène et les AINS) est contre-indiqué en association avec:

- L'acide acétylsalicylique, sauf si l'acide acétylsalicylique à faible dose (ne dépassant pas 75 mg par jour) a été recommandé par un médecin, car il peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.4). Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsque ces deux médicaments sont administrés de façon concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation régulière prolongée d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut pas être écartée. Il est improbable d'observer un effet cliniquement pertinent lors d'une utilisation occasionnelle (voir rubrique 5.1).
- D'autres AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.3).

Ce médicament (comme tout autre médicament contenant du paracétamol) doit être utilisé avec précaution en association avec:

- Le chloramphénicol: concentration plasmatique de chloramphénicol accrue.
- La cholestyramine: la vitesse d'absorption du paracétamol est réduite par la cholestyramine. Par conséquent, la cholestyramine ne doit pas être prise dans l'heure si une analgésie maximale est nécessaire.
- Le métoclopramide et la dompéridone: l'absorption du paracétamol est augmentée par le métoclopramide et la dompéridone. Cependant, il n'est pas nécessaire d'éviter une utilisation concomitante.
- La warfarine: l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres coumarines peut être renforcé par une utilisation régulière prolongée de paracétamol avec un risque accru d'hémorragie; des doses occasionnelles n'ont pas d'effet significatif.
- Flucloxacilline: des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en même temps que la flucloxacilline, car une prise concomitante 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).

Ce médicament (comme tout autre médicament contenant de l'ibuprofène et les AINS) doit être utilisé avec précaution en association avec:

- Des anticoagulants: les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants, p. ex. la warfarine (voir rubrique 4.4).
- Des antihypertenseurs (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'angiotensine II) et des diurétiques: les AINS peuvent réduire les effets de ces médicaments. Chez certains patients présentant une fonction rénale compromise (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés avec une fonction rénale compromise), l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'agents qui inhibent la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Ces interactions doivent être prises en compte chez les patients prenant un coxib de façon concomitante avec des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes de l'angiotensine II. Par conséquent, l'association doit être administrée avec précaution, en particulier chez les sujets âgés. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il convient d'envisager de surveiller la fonction rénale après l'initiation du traitement concomitant, puis périodiquement. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des

AINS.

- Des agents antiplaquettaires et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS): augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Des glycosides cardiaques: Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le débit de filtration glomérulaire et augmenter les taux de glycosides plasmatiques.
- La ciclosporine: augmentation du risque de néphrotoxicité.
- Des corticostéroïdes: augmentation du risque d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Des diurétiques: effet diurétique réduit. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.
- Le lithium: diminution de l'élimination du lithium.
- Le méthotrexate: diminution de l'élimination du méthotrexate.
- La mifépristone: les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de mifépristone, car les AINS peuvent réduire l'effet de la mifépristone.
- Des antibiotiques quinolones: les données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones sont exposés à un risque accru de développer des convulsions.
- Le tacrolimus: augmentation éventuelle du risque de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec du tacrolimus.
- La zidovudine: augmentation du risque de toxicité hématologique lorsque les AINS sont administrés avec de la zidovudine. Les données disponibles attestent d'une augmentation du risque d'hémarthroses et d'hématomes chez les patients hémophiles VIH (+) qui reçoivent un traitement concomitant par zidovudine et ibuprofène.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés pendant la grossesse chez l'humain ne sont pas connues.

Paracétamol

Des études épidémiologiques sur la grossesse chez l'humain n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs dus à l'utilisation de paracétamol à la dose recommandée.

Un grand nombre de données sur les femmes enceintes n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Des études épidémiologiques sur le neurodéveloppement chez les enfants exposés au paracétamol *in utero* montrent des résultats non concluants. Si l'état clinique le justifie, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse. Cependant, il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus faible possible.

Ibuprofène

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet néfaste sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1 % jusqu'à environ 1,5 %. Ce risque augmenterait avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a entraîné une augmentation de la perte d'embryons avant et après l'implantation et de la mortalité embryonnaire/fœtale. Par ailleurs, des incidences accrues de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux auxquels il avait été administré un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période de l'organogénèse.

A partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation d'ibuprofène peut entraîner un oligohydramnios dû à un dysfonctionnement rénal chez le fœtus. Cela peut survenir peu de temps après le début du traitement et se résout généralement à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de rétrécissement du canal artériel ont été signalés au deuxième trimestre suite au traitement, la plupart disparaissant à l'arrêt du traitement. Par conséquent, l'ibuprofène ne doit pas être administré pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Si l'ibuprofène est utilisé par une femme qui souhaite concevoir un enfant ou pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement doit être la plus courte possible.

Une surveillance prénatale doit être envisagée pour repérer les cas d'oligohydramnios et de rétrécissement du canal artériel après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine d'âge gestationnel. Il convient d'arrêter la prise de Brufen Plus Paracetamol en cas de survenue d'un oligohydramnios ou d'un rétrécissement du canal artériel.

Pendant le troisième trimestre de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (rétrécissement prématuré/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus).

A la fin de la grossesse, ils peuvent exposer la mère et le nouveau-né à :

- une éventuelle prolongation du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut se produire même à de très faibles doses;
- une inhibition des contractions utérines, ce qui retarde ou allonge le travail.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3).

Dès lors, dans la mesure du possible, l'utilisation de ce produit doit être évitée au cours des six premiers mois de la grossesse et est contre-indiquée au cours des trois derniers mois de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer en très petites quantités (0,0008 % de la dose maternelle) dans le lait maternel. Aucun effet délétère sur les nourrissons n'est connu.

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel, mais ne l'est pas dans des quantités cliniquement importantes. Les données publiées disponibles ne contre-indiquent pas l'allaitement.

Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement pour le traitement à court terme avec la dose recommandée pour ce produit.

Fertilité

Voir rubrique 4.4 relative à la fertilité féminine.

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

Des effets indésirables tels qu'une sensation vertigineuse, une somnolence, une fatigue et des troubles de la vision sont possibles après la prise d'AINS. S'ils sont concernés, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les essais cliniques avec l'ibuprofène/paracétamol n'ont pas indiqué d'effets indésirables autres que ceux rapportés pour l'ibuprofène ou le paracétamol seul.

Tableau des effets indésirables

Le tableau suivant liste les effets indésirables issus des données de pharmacovigilance constatés chez les patients prenant de l'ibuprofène seul ou du paracétamol seul avec une utilisation de courte durée ou de durée prolongée. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques ¹ .
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité avec urticaire et prurit ² .
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité sévères. Les symptômes peuvent inclure un gonflement du visage, de la langue et de la gorge, une dyspnée, une tachycardie, une hypotension (anaphylaxie, angiœdème ou choc sévère) ² .
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Acidose métabolique à trou anionique élevé ³ .
Affections psychiatriques	Très rare	Confusion, dépression et hallucinations.
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée et sensation vertigineuse.
	Rare	Paresthésie.
	Très rare	Méningite aseptique ⁴ , névrite optique et somnolence.
Affections oculaires	Très rare	Trouble de la vision.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Acouphène et vertige.
Affections cardiaques	Fréquent	Œdème.
	Très rare	Insuffisance cardiaque ⁵ .
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension ⁵ .
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Réactivité de l'appareil respiratoire, y compris de l'asthme, une exacerbation de l'asthme, un bronchospasme et une dyspnée ² .
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, vomissement, diarrhée, dyspepsie, nausée et gêne abdominale ⁶ .
	Peu fréquent	Ulcère peptique, perforation gastro-intestinale ou hémorragie gastro-intestinale, méléna et

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		hématomène ⁷ , ulcération buccale, exacerbation de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn ⁸ , gastrite, pancréatite, flatulence et constipation.
Affections hépatobiliaires	Très rare	Fonction hépatique anormale, hépatite et jaunisse ⁹ .
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperhidrose
	Peu fréquent	Eruptions cutanées diverses ² .
	Très rare	Réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et nécrolyse épidermique toxique ² . Dermatoses exfoliatives, purpura.
	Fréquence indéterminée	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Réactions de photosensibilité.
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Diverses formes de néphrotoxicité, y compris néphrite interstitielle, syndrome néphrotique et insuffisance rénale chronique et aiguë ¹⁰ .
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très rare	Fatigue et malaise.
Investigations	Fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée et tests hépatiques anormaux avec le paracétamol. Créatinine sanguine augmentée, urée sanguine augmentée.
	Peu fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, hémoglobine diminuée et numération plaquettaire augmentée.

Description des effets indésirables sélectionnés

¹Exemples: agranulocytose, anémie, anémie aplastique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie et thrombopénie.

Les premiers signes sont la fièvre, le mal de gorge, les ulcères buccaux superficiels, les symptômes grippaux, la fatigue sévère, les hémorragies et ecchymoses inexplicables et le saignement du nez.

²Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. Elles peuvent se traduire par (a) des réactions allergiques et une anaphylaxie non spécifiques, (b) une activité des voies respiratoires, p. ex. asthme, asthme aggravé, bronchospasme ou dyspnée, ou (c) diverses réactions cutanées, y compris différents types d'éruptions cutanées, un prurit, de l'urticaire, un purpura, un angioedème et, plus rarement, des dermatoses bulleuses et exfoliatives (y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).

³Des 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. De rares cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé, lors de

l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, généralement en présence de facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

⁴Le mécanisme pathogène de la méningite aseptique d'origine médicamenteuse n'est pas totalement compris. Cependant, les données disponibles sur la méningite aseptique liée aux AINS suggèrent une réaction d'hypersensibilité (en raison d'une relation temporelle entre la prise du médicament et la disparition des symptômes après l'interruption du médicament). A noter, des cas uniques de méningite aseptique chez des patients présentant des troubles auto-immuns (tels que lupus érythémateux systémique et connectivite mixte) pendant le traitement par ibuprofène, avec des symptômes tels que raideur de la nuque, céphalée, nausée, vomissement, fièvre ou désorientation, ont été observés (voir rubrique 4.4).

⁵Les études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à des doses élevées (2 400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

⁶Les effets indésirables observés sont le plus souvent de nature gastro-intestinale.

⁷Parfois fatal, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

⁸Voir rubrique 4.4.

⁹En cas de surdosage, le paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique aiguë, une insuffisance hépatique, une nécrose hépatique et une lésion hépatique (voir rubrique 4.9).

¹⁰En particulier en cas d'utilisation prolongée, associé à une urée sérique augmentée et un œdème.
Inclut 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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : 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

4.9 Surdosage

Paracétamol

Une lésion hépatique est possible chez les adultes qui ont pris 10 g (équivalant à 20 comprimés) ou plus de paracétamol. L'ingestion de 5 g (équivalant à 10 comprimés) ou plus de paracétamol peut entraîner des lésions hépatiques si le patient présente un ou plusieurs des facteurs de risque ci-dessous:

- a) Est sous traitement à long terme à base de carbamazépine, phénobarbitone, phénytoïne, primidone, rifampicine, millepertuis ou d'autres médicaments qui induisent les enzymes hépatiques.
- b) Consomme régulièrement plus d'alcool que la quantité recommandée.
- c) Est susceptible d'être carencé en glutathion, p. ex. troubles alimentaires, mucoviscidose, infection à VIH, dénutrition, cachexie.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage de paracétamol dans les premières 24 heures incluent: pâleur, nausée, vomissement, anorexie et douleur abdominale. Des lésions hépatiques peuvent apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion lorsque les tests hépatiques deviennent anormaux. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. Dans le cas d'une intoxication sévère, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, une hémorragie, une hypoglycémie, un œdème cérébral et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë, fortement suggérée par une dorsalgie, une hématurie et une protéinurie, peut se développer même en l'absence de lésion hépatique sévère. Des troubles du rythme cardiaque et des pancréatites ont été rapportés.

Prise en charge

Un traitement immédiat est essentiel pour la prise en charge d'un surdosage de paracétamol. Malgré une absence de symptômes précoces significatifs, les patients doivent être examinés en consultation hospitalière le plus vite possible afin de recevoir un avis médical immédiat. Les symptômes peuvent se limiter à des nausées ou des vomissements et peuvent ne pas refléter la gravité du surdosage ou le risque de lésions des organes. La prise en charge doit être conforme aux directives de traitement établies.

Le traitement par charbon actif doit être envisagé si le surdosage est survenu dans l'heure. La concentration plasmatique de paracétamol doit être mesurée au bout de 4 heures ou plus après l'ingestion (plus tôt, les concentrations ne sont pas fiables).

Le traitement par *N*-acétylcystéine peut cependant être utilisé jusqu'à 24 heures après l'ingestion de paracétamol. Cependant, l'effet protecteur est maximal jusqu'à 8 heures après l'ingestion. L'efficacité de l'antidote diminue fortement au-delà.

Si nécessaire, le patient doit recevoir la *N*-acétylcystéine par voie intraveineuse, conformément au schéma posologique établi. Si le patient ne vomit pas, la méthionine par voie orale peut représenter une solution adaptée pour les régions reculées, hors du milieu hospitalier.

Les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave au-delà de 24 heures après l'ingestion doivent consulter un médecin spécialisé dans les intoxications et être pris en charge conformément aux directives établies.

Ibuprofène

Chez les enfants, l'ingestion de plus de 400 mg/kg d'ibuprofène peut entraîner l'apparition de symptômes. Chez les adultes, la corrélation dose-réponse est moins évidente.

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

Symptômes

La plupart des patients ayant ingéré des quantités cliniquement importantes d'AINS ne développeront que des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques ou, plus rarement, des diarrhées. Les patients peuvent également développer des acouphènes, des céphalées et des hémorragies gastro-intestinales. Dans des cas plus graves d'intoxication, la toxicité est observée dans le système nerveux central, se manifestant par une somnolence, occasionnellement une excitation et une désorientation ou un coma. Les patients développent occasionnellement des

convulsions. Dans le cas d'une intoxication grave, une acidose métabolique peut se produire et le temps de prothrombine / INR peut être prolongé, probablement en raison d'une interférence avec les actions des facteurs de coagulation circulants. Un usage prolongé à des doses supérieures à celles recommandées ou un surdosage peuvent entraîner une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie. Une insuffisance rénale aiguë et une lésion hépatique peuvent se produire en cas de déshydratation concomitante. L'exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.

Prise en charge

La prise en charge doit être symptomatique et reposer sur des soins de soutien. Elle doit inclure le maintien de voies respiratoires dégagées et la surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à ce que le patient soit stable. L'administration par voie orale de charbon actif doit être envisagée si le patient présente des signes de surdosage dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique. Si elles sont fréquentes ou prolongées, les convulsions doivent être traitées par diazépam ou lorazépam par voie intraveineuse. Des bronchodilatateurs pour l'asthme doivent être administrés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres analgésiques et antipyrétiques, anilides, paracétamol, associations excluant psycholeptiques, code ATC: N02BE51

Mécanisme d'action

Les actions pharmacologiques de l'ibuprofène et du paracétamol diffèrent en ce qui concerne le site et le mode d'action. Ces modes d'action complémentaires sont synergiques, ce qui entraîne une plus grande action antinociceptive et antipyrétique par rapport aux actifs uniques seuls.

Effets pharmacodynamiques

L'ibuprofène est un AINS qui a démontré son efficacité par inhibition de la synthèse des prostaglandines dans les modèles standard d'inflammation expérimentale chez l'animal. Les prostaglandines sensibilisent les terminaisons nerveuses afférentes nociceptives à des médiateurs tels que la bradykinine. L'ibuprofène produit donc un effet analgésique par inhibition périphérique de l'isoenzyme cyclo-oxygénase-2 (COX-2) avec une réduction résultante de la sensibilisation des terminaisons nerveuses nociceptives. Il a également été démontré que l'ibuprofène inhibe la migration leucocytaire induite dans les zones irritées. L'ibuprofène agit de manière prononcée dans la moelle épinière en raison, en partie, de l'inhibition de la COX. 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'être humain, l'ibuprofène réduit les douleurs d'origine inflammatoires, les gonflements et la fièvre.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsque ces deux médicaments sont administrés de façon concomitante. Certaines études pharmacodynamiques mettent en évidence que lorsque des doses uniques d'ibuprofène 400 mg étaient prises dans les 8 heures qui précèdent ou dans les 30 minutes qui suivent l'administration 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 se produit. Bien qu'il y ait des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation régulière prolongée d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut pas être écartée. Il est

improbable que l'ibuprofène ait un effet cliniquement pertinent lorsqu'il est utilisé occasionnellement (voir rubrique 4.5).

Le mécanisme d'action exact du paracétamol n'est pas encore complètement défini. Cependant, de nombreuses preuves soutiennent l'hypothèse d'un effet antinociceptif central. Diverses études biochimiques suggèrent l'inhibition de l'activité COX-2 centrale. Le paracétamol peut également stimuler l'activité des voies descendantes de la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) qui inhibent la transmission du signal nociceptif dans la moelle épinière. Les données attestent que le paracétamol est un très faible inhibiteur des isoenzymes COX-1 et 2 périphériques.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité clinique de l'ibuprofène et du paracétamol a été démontrée pour les douleurs associées aux céphalées, à la douleur dentaire, à la dysménorrhée et à la fièvre. De plus, l'efficacité a été démontrée chez les patients souffrant de douleur et de fièvre associées au rhume et à la grippe, ainsi que dans des modèles de douleur tels que: mal de gorge, douleur musculaire ou lésion des tissus mous et mal de dos.

L'ibuprofène/paracétamol est particulièrement adapté pour les douleurs n'ayant pas été soulagées par l'ibuprofène 400 mg ou le paracétamol 1000 mg seul, et nécessitant un soulagement de la douleur plus rapide qu'avec l'ibuprofène.

Des études randomisées, en double aveugle, contrôlée par placebo ont été réalisées avec l'association à l'aide du modèle de douleur aiguë de la douleur dentaire postopératoire. Les études montrent que:

- L'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés fournit un meilleur soulagement de la douleur que l'ibuprofène 400 mg ($p < 0,05$) et le paracétamol 1 000 mg ($p < 0,0001$), qui sont cliniquement et statistiquement significatifs.
- La durée de l'analgésie était significativement plus longue pour l'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés (8,4 heures) que pour le paracétamol 500 mg (4 heures, $p < 0,0001$) ou 1 000 mg (5,2 heures, $p < 0,0001$).
- L'évaluation globale du médicament de l'étude par les sujets a montré des niveaux de satisfaction élevés, avec 88,0 % des sujets évaluant le soulagement de la douleur avec l'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés comme « bon », « très bon » ou « excellent ». L'association médicamenteuse fixe s'est révélée significativement plus performante que l'ibuprofène 200 mg, le paracétamol 500 mg et 1 000 mg ($p < 0,001$ pour chaque cas).

Une dose d'un comprimé d'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés fournit un meilleur soulagement de la douleur qu'une association de paracétamol 1 000 mg/phosphate de codéine 30 mg ($p = 0,0001$) et n'était pas inférieure à une association d'ibuprofène 400 mg/phosphate de codéine 25,6 mg.

L'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés agit rapidement avec un « soulagement de la douleur perceptible confirmé » atteint à une médiane de 15,6 minutes (dose de 1 comprimé) ou de 18,3 minutes (dose de 2 comprimés), ce qui est plus rapide que pour l'ibuprofène 200 mg (30,1 minutes, $p < 0,001$), l'ibuprofène 400 mg (23,8 minutes, $p = 0,0001$) et le paracétamol 500 mg (23,7 minutes, $p = 0,0001$). Pour ce produit, un « soulagement significatif de la douleur » a été atteint à une médiane de 39,3 minutes (dose de 1 comprimé) ou de 44,6 minutes (dose de 2 comprimés), ce qui était significativement plus rapide que pour l'ibuprofène 200 mg (80,0 minutes, $p < 0,0001$), l'ibuprofène 400 mg (70,5 minutes, $p = 0,0001$), le paracétamol 500 mg (50,4 minutes, $p = 0,001$) et le paracétamol 1 000 mg (45,6 minutes, $p < 0,05$).

D'autres études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo ont été réalisées avec l'association à l'aide du modèle de douleur aiguë de la douleur dentaire postopératoire. Les études montrent que:

- L'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés fournit un meilleur soulagement de la douleur que l'ibuprofène 400 mg ($p < 0,05$) et le paracétamol 1 000 mg ($p < 0,0001$).
- La durée de l'analésie était significativement plus longue pour l'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés (9,1 heures) que pour le paracétamol 500 mg (4 heures) ou 1 000 mg (5,2 heures).
- L'évaluation globale du médicament de l'étude par les sujets a montré des niveaux de satisfaction élevés, avec 93,2 % des sujets évaluant le soulagement de la douleur avec le produit comme « bon », « très bon » ou « excellent ». L'association médicamenteuse fixe s'est révélée significativement plus performante que le paracétamol 1 000 mg ($p < 0,0001$).

Une autre étude clinique randomisée, contrôlée en double aveugle a été réalisée avec l'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés pour le traitement de la douleur chronique du genou. L'étude a montré que:

- L'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés fournit un meilleur soulagement de la douleur que le paracétamol 1 000 mg dans le traitement à court terme ($p < 0,01$) et le traitement à long terme ($p < 0,01$).
- L'évaluation globale de l'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés par les sujets a montré des niveaux de satisfaction élevés, avec 60,2 % des sujets évaluant le produit comme « bon » ou « excellent » en tant que traitement à long terme pour un genou douloureux. L'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés s'est révélé significativement plus performant que le paracétamol 1 000 mg ($p < 0,001$).

L'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg, comprimés pelliculés fournit un meilleur soulagement de la douleur qu'une association de paracétamol 1 000 mg/phosphate de codéine 30 mg ($p < 0,0001$) et qu'une association d'ibuprofène 400 mg/phosphate de codéine 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité et les profils pharmacocinétiques de l'ibuprofène et du paracétamol pris sous la forme de ce médicament ne sont pas modifiés lorsque le médicament est pris en association en tant que dose unique ou répétée.

Ce médicament est élaboré à l'aide d'une technologie qui libère l'ibuprofène et le paracétamol simultanément afin que les composants actifs fournissent un effet combiné.

Absorption

L'ibuprofène est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal et se lie de façon importante aux protéines plasmatiques. L'ibuprofène se diffuse dans le liquide synovial. Des niveaux plasmatiques d'ibuprofène des comprimés d'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg sont détectés au bout de 5 minutes avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 1 à 2 heures après l'ingestion à jeun. Lorsque les comprimés d'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg étaient pris avec de la nourriture, les niveaux plasmatiques maximaux d'ibuprofène étaient plus faibles et retardés d'une médiane de 25 minutes, mais le degré global d'absorption était équivalent.

Le paracétamol est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable à des concentrations thérapeutiques habituelles, bien qu'elle soit dose-dépendante. Des niveaux plasmatiques de paracétamol des comprimés d'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg sont détectés au bout de 5 minutes avec des

concentrations plasmatiques maximales se produisant entre 0,5 et 0,67 heure après l'ingestion à jeun. Lorsque les comprimés d'ibuprofène/paracétamol 200 mg/500 mg étaient pris avec de la nourriture, les niveaux plasmatiques maximaux de paracétamol étaient plus faibles et retardés d'une médiane de 55 minutes, mais le degré global d'absorption était équivalent.

Biotransformation et élimination

L'ibuprofène est métabolisé dans le foie en deux principaux métabolites avec l'excrétion primaire par les reins, soit en tant que tel ou en tant que conjugués principaux avec une quantité négligeable d'ibuprofène inchangé. L'excrétion rénale est à la fois rapide et complète. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Dans un nombre limité d'études, l'ibuprofène est retrouvé dans le lait maternel à de très faibles concentrations.

Le paracétamol est métabolisé dans le foie et excrété dans les urines, principalement sous forme de conjugués de glucuronide et de sulfate, avec environ 10 % sous forme de conjugués de glutathion. Moins de 5 % sont excrétés sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Un métabolite hydroxylé mineur, généralement produit en très petites quantités par des oxydases à fonction mixte dans le foie et détoxifié par conjugaison avec le glutathion hépatique, peut s'accumuler à la suite d'un surdosage en paracétamol et provoquer des lésions hépatiques.

Sujets âgés

Aucune différence significative du profil pharmacocinétique de l'ibuprofène n'est observée chez les sujets âgés.

Aucune différence significative du profil pharmacocinétique du paracétamol n'est observée chez les sujets âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité toxicologique de l'ibuprofène et du paracétamol a été établi sur la base de tests menés sur des animaux et chez l'être humain à partir d'une vaste expérience clinique. On ne dispose pas de nouvelles données précliniques pertinentes pour le prescripteur en plus des données déjà présentées dans ce résumé des caractéristiques du produit.

Paracétamol

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

Amidon de maïs

Crospovidone (Type A) (E 1202)

Silice colloïdale anhydre (E 551)

Povidone K-30 (E 1201)

Amidon pré-gélatinisé (maïs)

Talc (E 553b)

Acide stéarique (50)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E 1203)

Talc (E 553b)
Macrogol 3350 (E 1521)
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans les plaquettes d'origine à l'abri de la lumière.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium-PVC/PVDC dans des boîtes de 10, 12, 16 ou 20 comprimés pelliculés.

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 MARCHE

Viatis GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :
BE662103

LU :
2023030085

- 0942657: 1*10 cpr. ss blist.
- 0942661: 1*12 cpr. ss blist.
- 0942674: 1*16 cpr. ss blist.
- 0942688: 1*20 cpr. ss blist.

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

Date de première autorisation : 20/12/2023

Date de dernier renouvellement : 01/08/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2026