

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Combophen 500 mg/150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de paracétamol et 150 mg d'ibuprofène.

Excipient à effet notoire :

Lactose monohydraté 3,81 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés blancs en forme de capsule d'une longueur de 19 mm dotés d'une ligne de cassure sur une face, l'autre face étant lisse.

La ligne de cassure sert uniquement à briser aisément les comprimés pour en faciliter l'ingestion et non à les diviser en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à une administration orale et à une utilisation à court terme (3 jours au maximum).

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4). Le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent ou si une utilisation de plus de 3 jours est requise. Ce médicament est destiné à une utilisation à court terme et un traitement de plus de 3 jours est déconseillé.

Adultes (pesant plus de 50 kg)

La posologie habituelle est d'un (500 mg de paracétamol et 150 mg d'ibuprofène) à deux (1000 mg de paracétamol et 300 mg d'ibuprofène) comprimés toutes les six heures, en fonction des besoins, sans dépasser six comprimés par période de 24 heures. La dose journalière maximale recommandée est de 3000 mg de paracétamol et 900 mg d'ibuprofène.

Adultes (pesant moins de 50 kg)

La dose quotidienne maximale chez les adultes pesant moins de 50 kg est de 60 mg/kg/jour.

Personnes âgées

Aucune modification posologique particulière n'est requise (voir rubrique 4.4). Les personnes âgées sont exposées à un risque accru de conséquences graves des effets indésirables. Si un AINS est jugé

nécessaire, la dose minimale efficace doit être utilisée pour une durée aussi courte que possible. Durant le traitement par AINS, le patient doit faire l'objet d'une surveillance régulière visant à détecter d'éventuels saignements gastro-intestinaux.

Patients insuffisants rénaux

Ce produit est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez ces patients, il faut surveiller la fonction rénale. Le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Patients insuffisants hépatiques

Ce produit est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, ainsi que chez les patients présentant un alcoolisme actif (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, il faut réduire la dose ou allonger l'intervalle entre deux prises. Dans les situations mentionnées ci-après, la dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg :

- Insuffisance hépatique modérée
- Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique).

Population pédiatrique

Enfants de moins de 18 ans

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

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre ce produit avec un grand verre d'eau.

4.3 Contre-indications

L'utilisation de ce produit est contre-indiquée :

- chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA) ;
- chez les patients présentant une hypersensibilité avérée au paracétamol, à l'ibuprofène, à d'autres AINS ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- chez les patients souffrant d'alcoolisme actif, une consommation excessive et chronique d'alcool pouvant augmenter le risque d'hépatotoxicité lié au contenu en paracétamol ;
- chez les patients ayant présenté de l'asthme, une urticaire ou des réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS ;
- chez les patients ayant des antécédents de perforations ou de saignements gastro-intestinaux liés à un traitement antérieur par AINS ;
- chez les patients ayant un saignement/ulcère peptique actif ou des antécédents de saignements/ulcères peptiques récurrents (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou de saignement avéré) ;
- chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir rubrique 4.4) ;
- chez les patients présentant une hémorragie cérébrovasculaire ou d'autres saignements actifs ;
- chez les patients atteints de troubles de la formation du sang ;
- au cours du troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.6) ;
- chez les patients âgés de moins de 18 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament est destiné à une utilisation à court terme et un traitement de plus de 3 jours est déconseillé.

Pour éviter les risques de surdosage (voir rubrique 4.9) :

- aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément ;
- aucun autre produit contenant de l'ibuprofène ne peut être pris simultanément ;
- les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2).

Événements cardiovasculaires thrombotiques

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à une dose élevée (2400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements artériels thrombotiques (infarctus du myocarde ou AVC, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que l'ibuprofène à faible dose (c.-à-d. ≤ 1200 mg/jour) est associé à un risque accru d'événements artériels thrombotiques.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et/ou une maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités par ibuprofène qu'après une évaluation minutieuse et les doses élevées (2400 mg/jour) doivent être évitées.

Une évaluation attentive est également nécessaire avant l'instauration d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme), en particulier lorsque de fortes doses d'ibuprofène (2400 mg/jour) sont requises.

Insuffisance hépatique

L'utilisation de doses de paracétamol supérieures à celles recommandées peut entraîner une hépatotoxicité, voire une insuffisance hépatique et le décès. En outre, les patients ayant une fonction hépatique compromise ou des antécédents de maladie hépatique, ou recevant un traitement par ibuprofène ou paracétamol à long terme, doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de la fonction hépatique, un effet mineur et transitoire de l'ibuprofène sur les enzymes hépatiques ayant été rapporté. Une réduction de la posologie est recommandée chez les patients présentant des signes de détérioration de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2). Le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Comme pour les autres AINS, des réactions hépatiques sévères, dont des ictères et des cas d'hépatite fatale, ont été signalées dans de rares cas avec l'ibuprofène. Si des anomalies des tests de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques ou symptômes compatibles avec une maladie hépatique apparaissent ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex., éosinophilie ou éruption cutanée), la prise d'ibuprofène doit être arrêtée. Des cas d'hépatotoxicité, voire d'insuffisance hépatique, ont été rapportés pour les deux substances actives, et en particulier le paracétamol.

Les patients consommant régulièrement des quantités d'alcool dépassant celles recommandées ne doivent pas prendre ce médicament.

Prendre en une seule fois plusieurs doses journalières peut gravement endommager le foie ; cela n'entraîne pas systématiquement une perte de conscience. Cependant, il faut immédiatement consulter un médecin en raison du risque de lésions irréversibles du foie (voir rubrique 4.9).

La prudence est de mise en présence des facteurs de risques suivants car ceux-ci peuvent abaisser le seuil de toxicité hépatique du paracétamol. Dans ces cas, il faut ajuster la dose et la dose journalière maximale ne doit absolument pas être dépassée pour ces patients (voir rubrique 4.2) :

- insuffisance rénale modérée (pouvant entraîner une accumulation de substances conjuguées) ;
- insuffisance hépatique légère à modérée (notamment, syndrome de Gilbert) ;

- hépatite aiguë ;
- traitement concomitant avec des médicaments ayant des effets sur la fonction hépatique ;
- déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ;
- anémie hémolytique ;
- déshydratation, hypovolémie ;
- malnutrition chronique, anorexie, boulimie ou cachexie (faibles réserves en glutathion hépatique) ;
- adultes pesant moins de 50 kg ;
- patients consommant de nombreuses substances qui activent les enzymes hépatiques (alcool, barbituriques, anticonvulsivants) ; dans ces cas, l'accumulation de métabolites toxiques du paracétamol peut exacerber ou provoquer des lésions hépatiques (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

Le paracétamol peut être utilisé chez les patients atteints de maladie rénale chronique sans ajustement de la posologie. Le risque de toxicité du paracétamol chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère est minimal. La prudence est toutefois de mise au début de l'administration de ce produit chez les patients déshydratés, en raison de son contenu en ibuprofène. Les deux métabolites principaux de l'ibuprofène sont excrétés en grande partie dans les urines et un trouble de la fonction rénale peut donc entraîner leur accumulation. L'importance pratique de ce phénomène est inconnue. Les AINS ont été associés à une néphrotoxicité prenant diverses formes : néphrite interstitielle, syndrome néphritique et insuffisance rénale. L'insuffisance rénale causée par l'ibuprofène est habituellement réversible. La prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique ou prenant des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA, ainsi que chez les personnes âgées, parce que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut provoquer une détérioration de la fonction rénale. Chez ces patients, la dose doit rester aussi basse que possible et la fonction rénale être surveillée. Le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Association d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine, de médicaments anti-inflammatoires et de diurétiques thiazidiques

L'utilisation simultanée d'un médicament inhibant l'ECA (inhibiteur de l'ECA ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine), d'un médicament anti-inflammatoire (AINS ou inhibiteur de la COX-2) et d'un diurétique thiazidique accroît le risque d'insuffisance rénale. Ceci s'applique également à l'utilisation de produits en association fixe contenant plus d'une classe de médicaments. L'utilisation combinée de ces médicaments doit être accompagnée d'une surveillance accrue de la créatinine sérique, en particulier à l'instauration de l'association thérapeutique. Une prudence particulière s'impose lors de l'association de médicaments de ces trois classes chez des personnes âgées ou présentant une insuffisance rénale préexistante.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie recommandée n'est nécessaire chez les patients âgés requérant un traitement par paracétamol. Ceux nécessitant un traitement de plus de 10 jours doivent consulter leur médecin afin qu'une surveillance de leur état de santé soit mise en place ; aucune réduction de la posologie recommandée n'est cependant requise. L'ibuprofène doit néanmoins être utilisé avec précaution, parce qu'il ne peut être pris par des adultes de plus de 65 ans qu'après évaluation des maladies et médicaments concomitants en raison d'un risque accru d'effets indésirables, en particulier une insuffisance cardiaque, un ulcère gastro-intestinal et une insuffisance rénale.

Effets hématologiques

Des dyscrasies sanguines ont été rapportées dans de rares cas. Une surveillance hématologique régulière s'impose chez les patients prenant un traitement par ibuprofène au long cours.

Troubles de la coagulation

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène s'est avéré prolonger le temps de saignement (qui reste toutefois dans la plage normale) chez les sujets en bonne santé. Les produits contenant de l'ibuprofène doivent être utilisés avec prudence chez les personnes présentant des troubles de la coagulation intrinsèques ou recevant un traitement anticoagulant, parce que cet effet de prolongement des saignements peut être exacerbé en présence d'anomalies sous-jacentes de l'hémostase.

Événements gastro-intestinaux

Saignements, perforations et ulcères gastro-intestinaux : des saignements, des perforations et des ulcères GI parfois fatals ont été rapportés avec tous les AINS et peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes avant-coureurs ou antécédents d'événements GI graves.

Le risque de saignement, de perforation ou d'ulcère GI s'accroît avec l'augmentation des doses d'AINS et chez les patients âgés ou ayant des antécédents d'ulcères, en particulier s'ils étaient compliqués par un saignement ou une perforation (voir rubrique 4.3). Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible disponible.

Une association thérapeutique avec des agents protecteurs (p. ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée chez ces patients, ainsi que chez ceux requérant l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à faible dose ou d'autres médicaments susceptibles d'accroître le risque gastro-intestinal (voir ci-après et rubrique 4.5). Les patients ayant des antécédents de toxicité GI, et en particulier les personnes âgées, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (notamment un saignement GI), en particulier aux premiers stades du traitement.

La prudence doit être recommandée chez les patients recevant des médicaments concomitants pouvant accroître le risque d'ulcère ou de saignement, comme des corticostéroïdes oraux, des anticoagulants tels que la warfarine, des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou des antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En raison de son contenu en ibuprofène, le produit doit être administré avec précaution aux patients ayant des antécédents de maladie GI (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ainsi que chez ceux atteints de porphyrie ou de varicelle.

La prise de ce produit doit être interrompue en présence de signes de saignement ou d'ulcère gastro-intestinal.

L'utilisation concomitante de Combophen et d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, doit être évitée.

Personnes âgées

Les personnes âgées présentent une fréquence accrue d'effets indésirables provoqués par les AINS, en particulier des saignements et des ulcères gastro-intestinaux potentiellement fatals (voir rubrique 4.2).

Hypertension

Les AINS peuvent provoquer l'apparition d'une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante et compromettre la réponse antihypertensive chez les patients qui prennent des antihypertenseurs. La prudence est de mise lors de la prescription d'AINS à des patients hypertendus. La tension artérielle doit faire l'objet d'une surveillance étroite au début du traitement par AINS et à des intervalles réguliers par la suite.

Insuffisance cardiaque

Une rétention hydrique et un œdème ont été observés chez certains patients prenant des AINS ; la prudence s'impose donc chez les personnes souffrant d'une rétention hydrique ou d'une insuffisance cardiaque.

Réactions cutanées sévères

Dans de très rares cas, les AINS peuvent causer des événements indésirables cutanés graves tels qu'une dermatite exfoliative, une épidermolyse bulleuse toxique (EBT) et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), qui peuvent être fatals et survenir sans signes avant-coureurs. Le risque de ce type de réactions semble maximal au début du traitement, la réaction se déclarant dans la plupart des cas au cours du premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de réaction cutanée grave et être incités à consulter leur médecin dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Asthme préexistant

Les produits contenant de l'ibuprofène ne doivent pas être administrés aux patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique et doivent être employés avec précaution chez les patients présentant un asthme préexistant.

Effets ophtalmologiques

Des effets indésirables ophtalmologiques ont été observés avec les AINS ; les patients victimes de troubles visuels pendant le traitement avec des produits contenant de l'ibuprofène doivent par conséquent se soumettre à un examen ophtalmologique.

Méningite aseptique

Des méningites aseptiques n'ont que rarement été rapportées lors de l'utilisation de produits contenant de l'ibuprofène. Elles touchaient généralement, mais pas exclusivement, des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) ou d'autres affections du tissu conjonctif.

Interférences potentielles avec les tests de laboratoire

Le paracétamol n'interfère pas avec les analyses biologiques effectuées sur les systèmes d'analyse actuels. Des interférences sont cependant possibles avec certaines méthodes d'analyses biologiques, comme décrit ci-dessous :

Analyses urinaires

Des doses thérapeutiques de paracétamol peuvent interférer avec le dosage de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5HIAA) et entraîner des résultats faux positifs. Ces erreurs de dosages peuvent être éliminées en évitant la prise de paracétamol pendant les heures qui précèdent et durant le prélèvement de l'échantillon d'urine.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

Les AINS peuvent masquer les symptômes d'infection et de fièvre.

Combophen 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 Combophen est administré pour soulager 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.

Lors de l'utilisation prolongée d'analgésiques, des céphalées peuvent survenir ; elles ne doivent pas être traitées en augmentant la dose du médicament.

Flucloxacilline

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Précautions spéciales

Chez les patients soumis à une corticothérapie prolongée, cette dernière doit être diminuée progressivement lorsque des produits contenant de l'ibuprofène sont ajoutés au programme thérapeutique, parce qu'un arrêt brutal de la corticothérapie risquerait d'entraîner une exacerbation de la maladie ou une insuffisance surrénalienne.

Certaines données suggèrent que les médicaments inhibant la cyclooxygénase/la synthèse des prostaglandines peuvent compromettre la fertilité féminine en interférant avec l'ovulation. Cet effet disparaît à l'arrêt de la prise du médicament.

Chaque comprimé pelliculé contient 3,81 mg de lactose, soit 22,86 mg de lactose par dose quotidienne maximale recommandée. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

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 tout autre anti-inflammatoire (AINS), sauf instruction contraire de votre médecin.

Les interactions suivantes entre le paracétamol et d'autres médicaments ont été observées :

- médicaments anticoagulants (warfarine) : la posologie peut devoir être réduite si le paracétamol et les anticoagulants sont pris sur une période prolongée. Dans ce cas-là, il est recommandé de procéder à un contrôle régulier de l'INR ;
- l'absorption du paracétamol est accrue par les substances stimulant la vidange gastrique, comme le métoclopramide ou la dompéridone ;
- l'absorption du paracétamol est réduite par les substances retardant la vidange gastrique, comme la propanthéline, les antidépresseurs possédant des propriétés anticholinergiques et les analgésiques narcotiques ;
- le paracétamol peut augmenter la concentration plasmatique du chloramphénicol ;
- le risque de toxicité du paracétamol peut être accru chez les patients recevant d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques ou des substances inductrices des enzymes microsomiales hépatiques telles que l'alcool et les anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, primidone) ;

- en cas d'administration avec du probénécide, l'excrétion et la concentration plasmatique du paracétamol peuvent être altérées. En cas de traitement concomitant par probénécide, il faut envisager une réduction de la posologie du paracétamol ;
- la cholestyramine réduit l'absorption du paracétamol lorsqu'elle est administrée dans l'heure suivant la prise de paracétamol ;
- une hépatotoxicité sévère aux doses thérapeutiques ou lors de surdosages modérés de paracétamol a été rapportée chez des patients recevant de l'isoniazide seul ou avec d'autres médicaments pour la tuberculose, tels que la rifampicine ;
- une hépatotoxicité sévère est survenue après l'utilisation de paracétamol chez un patient prenant de la zidovudine et du cotrimoxazole. L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut provoquer une neutropénie et une hépatotoxicité. L'utilisation fréquente de paracétamol chez les patients traités par zidovudine doit être évitée.
- En raison d'une éventuelle induction du métabolisme hépatique, le paracétamol peut diminuer la biodisponibilité de la lamotrigine avec une éventuelle réduction de l'effet thérapeutique.
- 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, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

Les interactions suivantes entre l'ibuprofène et d'autres médicaments ont été observées :

- antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4) ;
- anticoagulants, y compris la warfarine : l'ibuprofène interfère avec la stabilité du RIN et peut accroître le risque de saignement grave, voire fatal, en particulier dans le tractus gastro-intestinal. L'ibuprofène ne doit être utilisé chez les patients prenant de la warfarine qu'en cas de nécessité absolue et ces patients doivent être soumis à une surveillance étroite ;
- l'ibuprofène peut diminuer la clairance rénale et augmenter la concentration plasmatique du lithium ;
- l'ibuprofène peut réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA, des bêtabloquants et des diurétiques et provoquer une élévation de la natriurèse et une hyperkaliémie chez les patients prenant ces traitements ;
- l'ibuprofène réduit la clairance du méthotrexate ;
- l'ibuprofène peut augmenter la concentration plasmatique des glycosides cardiaques ;
- l'ibuprofène peut augmenter le risque de saignement gastro-intestinal, en particulier en cas de prise avec des corticostéroïdes ;
- l'ibuprofène peut prolonger le temps de saignement chez les patients traités par zidovudine ;
- l'ibuprofène peut également interagir avec le probénécide, les médicaments antidiabétiques et la phénytoïne ;
- l'ibuprofène peut également interagir avec le tacrolimus, la ciclosporine, les sulfonyles, les antibiotiques de la famille des quinolones et les inhibiteurs du CYP2C9 (voriconazole, fluconazole).

Acide acétylsalicylique

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique est généralement déconseillée en raison du risque d'effets indésirables accrus.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber de manière compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation des plaquettes en cas d'administration simultanée. Bien que l'on ne sache pas avec certitude si ces données peuvent être extrapolées à la pratique clinique, la possibilité que l'utilisation régulière à long terme d'ibuprofène réduise l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue. Il est peu probable que l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène ait un effet cliniquement significatif (voir rubrique 5.1).

Effets sur les tests de laboratoire

Le paracétamol peut interférer avec les tests de dosage de l'acide urique sérique employant de l'acide phosphotungstique et avec les tests de mesure de la glycémie employant de la glucose oxydase-peroxydase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose d'aucune expérience sur l'utilisation de ce produit chez l'être humain durant la grossesse.

Pour l'ibuprofène

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement embryonnaire/fœtal. Les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'avortement, de malformation cardiaque et de laparochisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire s'est accru, passant de moins de 1 % à environ 1,5 %. Le risque augmente probablement en fonction de la dose et de la durée de traitement. Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines s'est avérée augmenter la perte d'embryon avant et après l'implantation et la mortalité embryo-fœtale. Une incidence supérieure de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a en outre été rapportée chez des animaux recevant un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période organogénétique. À compter de la 20^e semaine de grossesse, utiliser Combophen peut entraîner un oligohydramnios qui conduira à une insuffisance rénale chez le 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, bien que la plupart aient disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, au cours des premier et deuxième trimestres de grossesse, Combophen ne devrait pas être administré, à moins que cela ne soit absolument nécessaire. Si Combophen est utilisé chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou deuxième trimestre de sa grossesse, la dose la plus faible doit être utilisée pendant la durée 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 Combophen pendant plusieurs jours à compter de la 20^e semaine de grossesse. L'utilisation de Combophen devra être interrompue en cas d'oligohydramnios ou d'obturation du canal artériel.

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

- une toxicité cardiopulmonaire (obturation/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal (voir plus haut).

En fin de grossesse, ils peuvent également exposer la mère et l'enfant aux risques suivants :

- une éventuelle prolongation du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant apparaître même à des doses très faibles ;
- une inhibition des contractions utérines provoquant un accouchement tardif ou prolongé.

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

Pour le paracétamol

La grande quantité de données obtenue chez des femmes enceintes utilisant du paracétamol indique l'absence de risque de malformation et de 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 durant la grossesse si l'état clinique le requiert, mais il doit être employé à la dose minimale efficace et pour une durée aussi courte et à une fréquence aussi basse que possible.

Allaitement

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

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer en très petites quantités dans le lait maternel. Aucun effet nocif pour les nourrissons n'est connu.

Au vu des données ci-dessus, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement, pour un traitement à court terme avec la dose recommandée de ce produit.

Fertilité

L'utilisation du produit peut compromettre la fertilité féminine et est déconseillée chez les femmes essayant de concevoir un enfant. Chez les femmes ayant des difficultés à concevoir un enfant ou soumises à des examens de la fertilité, l'arrêt du produit doit être envisagé.

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

Des effets indésirables tels qu'étourdissements, somnolence, fatigue et perturbations de la vision sont possibles après la prise d'AINS. Les patients qui en sont victimes doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Quatre essais cliniques à dose répétée ont été menés avec l'association à dose fixe de paracétamol et d'ibuprofène. Au cours de ces études, 261 patients ont reçu une dose complète de la formulation d'association à dose fixe. Ces études n'ont pas indiqué d'effets indésirables autres que ceux associés au paracétamol seul ou à l'ibuprofène seul.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés par catégories de fréquence au moyen de la convention suivante :

1. Très fréquent ($\geq 1/10$).
2. Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$).
3. Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$).
4. Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$).
5. Très rare ($< 1/10\ 000$).
6. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	Très rare : Exacerbation d'inflammations liées à des infections (p. ex., apparition d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'AINS.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Phénomènes hémorragiques (p. ex., épistaxis, ménorragie). Très rare : Affections hématopoïétiques (agranulocytose, anémie, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie et thrombocytopénie avec ou sans purpura).
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : Maladie sérique, lupus érythémateux, purpura de Henoch-Schönlein, angio-œdème.

	<p>Très rare : Réactions d'hypersensibilité, y compris éruption cutanée et sensibilité croisée avec des sympathomimétiques.</p> <p>Fréquence inconnue : choc anaphylactique.</p>
Affections du métabolisme et de la nutrition	<p>Peu fréquent : Gynécomastie, réaction hypoglycémique.</p> <p>Très rare : Hypokaliémie.</p>
Affections du système nerveux	<p>Fréquent : Étourdissements, céphalées, nervosité.</p> <p>Peu fréquent : Dépression, insomnie, confusion, labilité émotionnelle, somnolence, méningite aseptique accompagnée de fièvre et de coma.</p> <p>Rare : Paresthésies, hallucinations, rêves anormaux.</p> <p>Très rare : Stimulation paradoxale, névrite optique, trouble psychomoteur, effets extrapyramidaux, tremblements et convulsions.</p>
Affections oculaires	<p>Peu fréquent : Des amblyopies (vision trouble et/ou réduite, scotome et/ou altérations de la vision des couleurs) ont été observées, mais elles disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement. Tout patient se plaignant de troubles oculaires doit être soumis à un examen ophtalmologique comprenant un test du champ de vision central.</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p>Fréquent : Acouphènes (pour les médicaments contenant de l'ibuprofène).</p> <p>Très rare : Vertiges.</p>
Affections cardiaques	<p>Fréquent : Œdème, rétention hydrique ; cette dernière disparaît généralement rapidement à l'arrêt de la prise du médicament.</p> <p>Très rare : Palpitations, tachycardie, arythmies et autres dysrythmies cardiaques. Hypertension et insuffisance cardiaque avec un traitement par AINS.</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p>Peu fréquent : Épaississement de sécrétions des voies respiratoires.</p> <p>Très rare : Asthme, exacerbation de l'asthme, bronchospasme et dyspnée.</p>
Affections gastro-intestinales	<p>Fréquent : Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées, gêne abdominale et vomissements, flatulences, constipation et légère perte de sang gastro-intestinale pouvant exceptionnellement causer une anémie.</p> <p>Peu fréquent : Ulcère peptique/gastro-intestinal, perforation ou saignement gastro-intestinal s'accompagnant de symptômes de méléna et d'hématémèse parfois fatals, en particulier chez les personnes âgées. Stomatite ulcéreuse, exacerbation de colite et de la maladie de Crohn. Gastrites, pancréatites.</p> <p>Très rare : Œsophagite, formation de rétrécissements intestinaux semblables à des diaphragmes.</p>
Affections hépatobiliaires	<p>Rare : Anomalies des tests de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère.</p> <p>Très rare : Atteinte hépatique, en particulier lors de traitement à long terme. Hépatite, insuffisance hépatique aiguë et lésions hépatiques.</p>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p>Fréquent : Éruption cutanée (y compris de type maculopapulaire), prurit.</p> <p>Rare : Urticaire, hyperhidrose.</p> <p>Très rare : Alopécie. Purpura et photosensibilité. Dermatitis exfoliatives. Réactions bulleuses, y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique. Réactions cutanées graves. Des infections cutanées sévères et des complications touchant les tissus mous peuvent survenir exceptionnellement lors d'infection par la varicelle.</p> <p>Fréquence indéterminée: Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome</p>

	d'hypersensibilité). Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : Rétention urinaire. Rare : Atteinte du tissu rénal (nécrose papillaire), spécialement en cas de traitement à long terme. Très rare : Pyurie stérile (urines troubles). Néphrotoxicité prenant diverses formes, comme une néphrite interstitielle, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale aiguë ou chronique.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare : Etourdissements, malaise. Très rare : Fatigue.
Investigations	Fréquent : Alanine aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée et anomalies des tests de la fonction hépatique lors de la prise de paracétamol. Créatinine sanguine augmentée et urée sanguine augmentée. Peu fréquent : Aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, hémoglobine diminuée et numération plaquettaire augmentée. Rare : concentration sanguine d'acide urique augmentée.
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Rare : surdosage et intoxication au paracétamol.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés Les études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à une dose élevée (2400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements artériels thrombotiques (infarctus du myocarde ou AVC, par exemple) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables rénaux sont dans la plupart des cas observés après un surdosage, après la prise prolongée de doses excessives (souvent avec plusieurs analgésiques) ou en association avec une hépatotoxicité liée au paracétamol.

La nécrose tubulaire aiguë survient habituellement conjointement avec une insuffisance hépatique, mais a été observée isolément dans de rares cas. Une possible élévation du risque de carcinome des cellules rénales a par ailleurs été associée à l'utilisation chronique de paracétamol.

Une étude cas-témoins de patients atteints d'insuffisance rénale terminale a suggéré que la consommation au long cours de paracétamol pouvait accroître significativement le risque d'insuffisance rénale terminale, en particulier chez les patients prenant plus de 1000 mg par jour.

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, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail : adr@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

Symptômes

Paracétamol

Des lésions hépatiques, voire une insuffisance hépatique, peuvent survenir après un surdosage de paracétamol, surtout chez les personnes âgées, les jeunes enfants ; en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, d'utilisation d'inducteurs enzymatiques ou chez des adultes pesant moins de 50 kg. Les symptômes de surdosage de paracétamol apparaissant au cours des 24 premières heures sont une pâleur, des nausées, des vomissements, une anorexie et des douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut se manifester 12 à 48 heures après l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique sont possibles. Lors d'une intoxication sévère, l'insuffisance hépatique peut déboucher sur une encéphalopathie, un coma et le décès. Une insuffisance rénale aiguë accompagnée de nécrose tubulaire aiguë peut apparaître en l'absence d'une atteinte hépatique sévère. Des arythmies cardiaques ont été rapportées. Une atteinte hépatique est possible chez les adultes ayant pris 10 g ou plus de paracétamol ou chez des enfants ayant pris 150 mg/kg de paracétamol, en raison de la formation de quantités excessives d'un métabolite toxique. Une augmentation des transaminases (ALT, AST), de la lactate déshydrogénase et de la bilirubine a également été observée, avec un temps de prothrombine allongé (12 à 48 heures après l'ingestion).

Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en présence de l'un des facteurs de risque répertoriés ci-dessus.

Ibuprofène

Les symptômes comprennent nausées, douleurs abdominales et vomissements, étourdissements, convulsions et, dans de rares cas, perte de conscience. Les manifestations cliniques d'un surdosage d'ibuprofène peuvent prendre la forme d'une dépression du système nerveux central et du système respiratoire.

En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.

Traitement

Paracétamol

Une prise en charge rapide est essentielle lors de surdosage de paracétamol, même en l'absence de symptômes évidents ; des lésions hépatiques peuvent en effet ne se manifester qu'après plusieurs heures, voire plusieurs jours. Un traitement médical immédiat est conseillé chez les patients ayant ingéré 7,5 g de paracétamol ou plus au cours des 4 dernières heures.

Procédure d'urgence :

- Hospitalisation immédiate.
- Prélèvement d'un échantillon de sang afin de déterminer la concentration plasmatique initiale en paracétamol.
- Un lavage gastrique doit être envisagé.
- Administration de charbon activé, si possible, au cours de l'heure suivant l'ingestion.
- Administration dès que possible de l'antidote qu'est l'acétylcystéine (par voie intraveineuse), si possible au cours des 8 heures suivant l'ingestion. L'efficacité de l'acétylcystéine est maximale lorsqu'elle est administrée dans les 8 heures suivant le surdosage ; l'effet diminue progressivement entre 8 et 16 heures. Dans le passé, il avait été dit que l'instauration du traitement plus de 15 heures après le surdosage n'apportait aucun bénéfice et pouvait même aggraver le risque d'encéphalopathie hépatique. Il a cependant récemment été montré qu'une administration tardive est sûre et des études effectuées sur des patients traités jusqu'à 36 heures après l'ingestion suggèrent que des effets bénéfiques peuvent être obtenus au-delà d'un délai de 15 heures. En outre, l'administration intraveineuse d'acétylcystéine à des patients déjà victimes d'une insuffisance hépatique fulminante s'est avérée réduire la morbidité et la mortalité.

Une dose initiale de 150 mg/kg d'acétylcystéine dans 200 ml de glucose à 5 % doit être administrée par voie intraveineuse en 15 minutes ; suivie d'une perfusion I.V. de 50 mg/kg dans 500 ml de glucose à 5 % en 4 heures, puis de 100 mg/kg dans un litre de glucose à 5 % en 16 heures. Le volume de liquides I.V. doit être adapté chez les enfants.

- Traitement symptomatique.

Des signes de gravité peuvent n'apparaître que 4 ou 5 jours après le surdosage et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite sur une période prolongée.

Ibuprofène

Le traitement doit être symptomatique et de soutien et comprendre le maintien de la perméabilité des voies aériennes et la surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à la stabilisation du patient. Un lavage gastrique n'est recommandé que dans les 60 minutes suivant l'ingestion d'une dose potentiellement mortelle. Étant donné que le médicament est acide et est excrété dans les urines, il est théoriquement bénéfique d'administrer des agents alcalins et de stimuler la diurèse. Outre les mesures de soutien, l'administration orale de charbon activé peut contribuer à réduire l'absorption et la réabsorption des comprimés d'ibuprofène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : N02BE51 – Système nerveux, analgésiques. Autres analgésiques et antipyrétiques ; Anilides ; paracétamol, associations sauf psycholeptiques.

Mécanisme d'action

Bien que le site et le mécanisme exacts de l'action analgésique du paracétamol ne soient pas clairement identifiés, le paracétamol semble induire une analgésie en augmentant le seuil de douleur. Le mécanisme pourrait comprendre l'inhibition de la voie de l'oxyde nitrique médiée par une variété de récepteurs de neurotransmetteurs tels que le N-méthyl-D-aspartate et la substance P.

L'ibuprofène est un dérivé de l'acide propionique possédant des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Les effets thérapeutiques propres aux AINS du médicament sont le résultat de son action inhibitrice sur la cyclooxygénase, une enzyme, qui entraîne une réduction de la synthèse des prostaglandines.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber de manière compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation des plaquettes en cas d'administration simultanée. Certaines études pharmacodynamiques montrent que la prise de doses uniques de 400 mg d'ibuprofène dans les 8 h qui précèdent ou les 30 min qui suivent l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg) s'accompagne d'une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Bien que l'on ne sache pas avec certitude si ces données peuvent être extrapolées à la pratique clinique, la possibilité que l'utilisation régulière à long terme d'ibuprofène réduise l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue. Il est peu probable que l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène ait un effet cliniquement significatif (voir rubrique 4.5).

Essais cliniques

Des études randomisées à double insu ont été menées sur l'association en utilisant le modèle de douleur dentaire aiguë pour la douleur postopératoire. Les études ont montré que :

- Sur 48 heures, ce produit (**Maxigesic® = Combophen**) faisait sentir ses effets plus rapidement que chacune de ses deux substances actives et assurait une analgésie plus efficace que la même dose journalière de paracétamol ($p = 0,007$ au repos, $p = 0,006$ pendant l'activité) et d'ibuprofène ($p = 0,003$ au repos, $p = 0,007$ pendant l'activité).
- Les trois doses évaluées (demi-comprimé, un comprimé ou deux comprimés) se sont avérées efficaces par rapport au placebo ($p = 0,004-0,002$). La dose la plus élevée (deux comprimés) s'accompagnait du taux de réponse le plus important (50 %), des scores maximaux de douleur sur l'échelle EVA les plus bas, du délai le plus long avant la prise du médicament de secours et du % le plus faible de patients requérant le médicament de secours. Toutes ces mesures différaient significativement de celles obtenues pour le placebo ($p < 0,05$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Tant le paracétamol que l'ibuprofène sont facilement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal et la concentration plasmatique maximale est observée environ 10 à 60 minutes après administration orale.

La vitesse d'absorption du paracétamol et de l'ibuprofène du produit en association est légèrement ralentie en cas de prise après un repas.

Distribution

Comme pour tout produit contenant du paracétamol, ce dernier se distribue dans la plupart des tissus de l'organisme.

L'ibuprofène est fortement lié aux protéines plasmatiques (90-99 %).

Métabolisme

Le paracétamol subit une métabolisation importante dans le foie et est excrété dans les urines, principalement sous forme de conjugués glucuronide et sulfate inactifs. Moins de 5 % sont excrétés inchangés. Parmi les métabolites du paracétamol figure un intermédiaire hydroxylé mineur possédant une activité hépatotoxicité. L'intermédiaire actif est détoxifié par conjugaison au glutathion, mais peut néanmoins s'accumuler en cas de surdosage de paracétamol qui, s'il n'est pas traité, peut causer une atteinte hépatique sévère, voire irréversible.

Le paracétamol est métabolisé différemment chez les prématurés, les nouveau-nés et les jeunes enfants, chez qui le conjugué sulfate prédomine, que chez les adultes.

L'ibuprofène subit une métabolisation importante en composés inactifs dans le foie, principalement par glucuronidation.

Les voies métaboliques du paracétamol et de l'ibuprofène sont différentes et aucune interaction médicamenteuse synonyme de perturbation du métabolisme d'une substance par le métabolisme de l'autre substance n'est attendue. Une étude formelle utilisant des enzymes hépatiques humaines pour examiner cette éventualité n'a pu mettre en évidence aucune interaction médicamenteuse potentielle affectant les voies métaboliques.

Dans une autre étude, l'effet de l'ibuprofène sur le métabolisme oxydatif du paracétamol a été évalué chez des volontaires en bonne santé à jeun. Les résultats de l'étude ont indiqué que l'ibuprofène ne modifiait pas la quantité de paracétamol soumise au métabolisme oxydatif, la quantité de paracétamol et de ses métabolites (glutathion, mercapturate, cystéine, glucuronide et sulfate) étant similaire en cas d'administration de paracétamol seul ou concomitamment avec de l'ibuprofène (association fixe sous le nom de marque Maxigesic®). Cette étude a par ailleurs permis d'écarter tout risque hépatique

supplémentaire lié à la NAPQI, le métabolite hépatotoxique du paracétamol, lorsque ce dernier est administré avec de l'ibuprofène.

Élimination

La demi-vie d'élimination du paracétamol oscille entre 1 et 3 heures.

Tant les métabolites inactifs qu'une faible quantité d'ibuprofène inchangé sont excrétés rapidement et complètement par les reins, 95 % de la dose administrée étant éliminés dans les urines dans les 4 heures suivant l'ingestion. La demi-vie d'élimination de l'ibuprofène avoisine 2 heures.

Interactions pharmacocinétiques

Une étude examinant spécifiquement les effets potentiels du paracétamol sur la clairance plasmatique de l'ibuprofène et vice versa n'a identifié aucune interaction médicamenteuse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Ibuprofène

La toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène observée dans les expérimentations animales prenait généralement la forme de lésions et d'ulcérations du tractus gastro-intestinal. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont mis en évidence aucun potentiel mutagène cliniquement significatif de l'ibuprofène. Des études chez le rat et la souris n'ont pas révélé d'effets carcinogènes de l'ibuprofène. L'ibuprofène a entraîné une inhibition de l'ovulation chez le lapin ainsi qu'une perturbation de l'implantation chez diverses espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales ont démontré que l'ibuprofène traverse la barrière placentaire. Une élévation de l'incidence de malformations (communications interventriculaires) a été observée à des doses toxiques pour la mère.

Paracétamol

Administré à des doses hépatotoxiques, le paracétamol a montré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs hépatiques et vésicales) chez la souris et le rat. On pense toutefois que cette activité génotoxique et carcinogène est liée à des altérations du métabolisme du paracétamol imputables aux doses/concentrations élevées de paracétamol et ne constitue pas un 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 des comprimés :

Amidon de maïs

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Cellulose microcristalline

Croscarmellose de sodium

Stéarate de magnésium

Talc

Enrobage des comprimés :

Opadry blanc OY-LS-58900 contenant :

- Hypromellose (E464)

- Lactose monohydraté
- Dioxyde de titane (E171)
- Macrogol/PEG-4000
- Citrate de sodium (E331)

Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient 8, 10, 16, 20, 24, 30, 32 et 100 comprimés pelliculés conditionnés dans des plaquettes en film de PVC/feuille d'aluminium.

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

Therabel Pharma s.a.
Boulevard de l'Humanité 292
1190 Forest
Belgique

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

BE519644 ; LU2018110317

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

Date de première autorisation : 29/09/2017

Date de renouvellement de l'autorisation : 23/06/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 09/2023