

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

BRUSTAN Comprimés (Comprimé d'ibuprofène et de paracétamol)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COMPRIMÉ D'IBUPROFÈNE ET DE PARACÉTAMOL

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BRUSTAN COMPRIMÉS

Chaque comprimé pelliculé contient:

Ibuprofène BP 400 mg

Paracétamol BP 325 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques ¹

Pour le soulagement temporaire des douleurs légères à modérées associées à la migraine, aux maux de tête, aux maux de dos, aux menstruations, aux douleurs dentaires, aux douleurs rhumatismales et musculaires, aux douleurs arthritiques non graves, aux symptômes du rhume et de la grippe, aux maux de gorge et à la fièvre. Ce produit est particulièrement adapté aux douleurs qui nécessitent une analgésie plus forte que l'ibuprofène ou le paracétamol seuls.

4.2 Posologie et mode d'administration ^{1, 2}

Pour une utilisation à court terme uniquement.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

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

Adultes: un comprimé à prendre jusqu'à trois fois par jour avec de l'eau. Laissez au moins six heures entre les doses.

Pour minimiser les effets secondaires, il est recommandé aux patients de prendre BRUSTAN COMPRIMÉS avec de la nourriture.

Sujets âgés: aucune modification posologique particulière n'est requise (voir rubrique 4.4).

Les personnes âgées courent un risque accru de subir les conséquences graves des effets indésirables. Si un AINS est jugé nécessaire, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. Le patient doit être surveillé régulièrement pour des saignements gastro-intestinaux pendant le traitement par AINS.

Ne pas utiliser par les enfants de moins de 18 ans.

Méthode d'administration

Pour administration orale

4.3 Contre-indications ¹

Ce produit est contre-indiqué:

- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'ibuprofène, au paracétamol ou à tout autre excipient du produit.
- En cas d'utilisation concomitante avec d'autres produits contenant du paracétamol - risque accru d'effets indésirables graves (voir rubrique 4.5).
- Chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité (par exemple bronchospasme, angio-œdème, asthme, rhinite ou urticaire) associées à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Chez les patients ayant des antécédents d'ulcère / hémorragie gastro-duodénal évolutif ou récidivant (deux ou plusieurs épisodes distincts d'ulcération ou d'hémorragie avérée).
- Chez les patients ayant des antécédents ou une ulcération / perforation ou hémorragie gastro-intestinale existante, y compris celles associées aux AINS (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant des défauts de coagulation.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV) (voir rubrique 4.4).
- En cas d'utilisation concomitante avec d'autres produits 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 - augmentation du risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5).
- Au cours du dernier trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel fœtal avec possibilité d'hypertension pulmonaire (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ¹

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Si les symptômes persistent, consultez votre médecin.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Paracétamol

Les risques de surdosage en paracétamol sont plus importants chez les patients atteints d'une hépatopathie alcoolique non cirrhotique. Un avis médical immédiat doit être demandé en cas de surdosage, même si le patient se sent bien, en raison du risque d'atteinte hépatique retardée et grave.

Ibuprofène

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, et les risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous) et par les patients prenant la dose avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Les personnes âgées

Les personnes âgées présentent une fréquence accrue d'effets indésirables aux AINS, en particulier des saignements gastro-intestinaux et des perforations qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.2).

La prudence est de mise chez les patients présentant certaines conditions:

Troubles respiratoires

Chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de maladie allergique ou ayant des antécédents d'asthme bronchique, il a été rapporté que les AINS précipitaient le bronchospasme.

LED et maladie du tissu conjonctif mixte

Chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) et de troubles mixtes du tissu conjonctif, le risque de méningite aseptique peut être augmenté (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance appropriée et un avis médical sont nécessaires chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et / ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée car une rétention hydrique, une hypertension et un œdème ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

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

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), de cardiopathie ischémique établie, de maladie artérielle périphérique et / ou de maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités par ibuprofène qu'après mûre réflexion et des doses élevées (2400 mg / jour) doivent être évitées. Une attention particulière doit être exercée avant d'initier un traitement à long terme pour les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme), en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2400 mg / jour) sont nécessaires.

Insuffisance cardiovasculaire, rénale et hépatique

L'administration d'AINS peut entraîner une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines et précipiter une insuffisance rénale. Les patients les plus à risque de cette réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. La fonction rénale doit être surveillée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Effets gastro-intestinaux

Les AINS doivent être administrés avec précaution aux patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) car ces conditions peuvent être exacerbées (voir rubrique 4.8).

Des hémorragies, ulcérations et perforations gastro-intestinales (GI), qui peuvent être fatales, ont été rapportées avec tous les AINS à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est plus élevé avec l'augmentation des doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible disponible. Une association avec des agents protecteurs (par exemple le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant de l'acide acétylsalicylique à faible dose concomitante ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les personnes âgées, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier saignement gastro-intestinal), en particulier dans les premiers stades du traitement.

La prudence est de rigueur chez les patients recevant en concomitance des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels

que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine par la warfarine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez des patients recevant des produits contenant de l'ibuprofène, le traitement doit être interrompu.

Effets dermatologiques

Des réactions cutanées graves, dont certaines mortelles, y compris une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). Les patients semblent présenter le risque le plus élevé de ces réactions au début du traitement, le début de la réaction se produisant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. L'utilisation de ce produit doit être interrompue dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Fertilité féminine altérée

Il existe des preuves limitées que les médicaments qui inhibent la synthèse de cyclo-oxygénase / prostaglandine peuvent altérer la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation et ne sont pas recommandés chez les femmes qui tentent de concevoir. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'une enquête sur l'infertilité, le retrait du produit doit être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ¹

BRUSTAN COMPRIMÉ (comme tout autre produit contenant du paracétamol) est contre-indiqué en association avec d'autres produits contenant du paracétamol - risque accru d'effets indésirables graves (voir rubrique 4.3).

BRUSTAN COMPRIMÉ (comme tous les autres produits contenant de l'ibuprofène et les AINS) est contre-indiqué en association avec:

- Acide acétylsalicylique: l'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel d'augmentation des effets indésirables, à moins que l'acide acétylsalicylique à faible dose (ne dépassant pas 75 mg par jour) n'ait été conseillé par un médecin (voir rubrique 4.4).

- Les données expérimentales rapportées suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de manière compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes quant à l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation régulière et à long terme d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable lors d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1)

- Autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.3).

BRUSTAN COMPRIMÉ (comme tout autre produit contenant du paracétamol) doit être utilisé avec prudence en association avec:

- 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.

- Métoclopramide et dompéridone: l'absorption du paracétamol est augmentée par le métoclopramide et la dompéridone. Cependant, l'utilisation simultanée ne doit pas être évitée.

- 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 de saignement; des doses occasionnelles n'ont pas d'effet significatif.

BRUSTAN COMPRIMÉ (comme tout autre produit contenant de l'ibuprofène et des AINS) doit être utilisé avec prudence en association avec:

- Anticoagulants: les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants, à savoir la warfarine (voir rubrique 4.4).

- Antihypertenseurs (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'angiotensine II) et diurétiques: les AINS peuvent réduire les effets de ces médicaments. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), la co-administration d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'agents inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale, généralement réversible. Ces interactions doivent être envisagées chez les patients prenant un coxib en même temps que des IEC ou des antagonistes de l'angiotensine II. Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après l'instauration d'un traitement concomitant et périodiquement par la suite. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.

- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS): augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

- Glycosides cardiaques: les AINS peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glycosides.

- Ciclosporine: risque accru de néphrotoxicité.

- Corticostéroïdes: risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

- Lithium: Diminution de l'élimination du lithium.

- Méthotrexate: diminution de l'élimination du méthotrexate.

- Mifépristone: les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de la mifépristone, car les AINS peuvent réduire l'effet de la mifépristone.

- Antibiotiques quinolones: les données animales rapportées indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associés aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent avoir un risque accru de développer des convulsions.

- Tacrolimus: Risque accru possible de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec le tacrolimus.

- Zidovudine: un risque accru de toxicité hématologique avec les AINS est administré avec la zidovudine. Il existe des preuves d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant par la zidovudine et l'ibuprofène.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement ¹

Grossesse

Il n'y a aucune expérience d'utilisation de ce produit chez l'homme pendant la grossesse.

Des anomalies congénitales ont été rapportées en association avec l'administration d'AINS chez l'homme; cependant, ceux-ci sont de faible fréquence et ne semblent suivre aucun schéma perceptible. Compte tenu des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire fœtal (risque de fermeture du canal artériel), l'utilisation au cours du dernier trimestre est contre-indiquée. Le début du travail peut être retardé et sa durée augmentée avec une tendance hémorragique accrue chez la mère et l'enfant (voir rubrique 4.3). Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant les deux premiers trimestres de la grossesse ou du travail à moins que le bénéfice potentiel pour la patiente ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Les études épidémiologiques rapportées sur la grossesse humaine n'ont montré aucun effet indésirable dû à l'utilisation de paracétamol à la posologie recommandée.

Par conséquent, si possible, l'utilisation de ce produit doit être évitée au cours des six premiers mois de la grossesse et contre-indiquée au cours des trois derniers mois de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Lactation

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

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

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

Voir rubrique 4.4 concernant la fertilité féminine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ¹

Des effets indésirables tels que des étourdissements, de la somnolence, de la fatigue et des troubles visuels sont possibles après la prise d'AINS. S'ils sont affectés, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables ^{1, 2}

Les essais cliniques rapportés avec le produit d'association n'ont indiqué aucun autre effet indésirable que ceux de l'ibuprofène ou du paracétamol seuls.

Le tableau suivant répertorie les effets indésirables liés aux données de pharmacovigilance observés par les patients prenant de l'ibuprofène seul ou du paracétamol seul en utilisation à court et à long terme.

Les événements indésirables associés à l'ibuprofène seul ou au paracétamol seul sont indiqués ci-dessous, classés par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1 / 10$), fréquent ($\geq 1 / 100$ à $< 1 / 10$), peu fréquent ($\geq 1 / 1\,000$ à $< 1 / 100$), rare ($\geq 1 / 10\,000$ à $< 1 / 1\,000$), très rare ($< 1 / 10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	La fréquence	Événement indésirable
Troubles du système sanguin et lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques ¹
Troubles du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité avec urticaire et prurit ²
	Très rare	Chez les patients présentant des troubles auto-immuns existants (tels que lupus érythémateux disséminé, maladie du tissu conjonctif mixte) pendant le traitement par l'ibuprofène, des cas uniques de symptômes de méningite aseptique, tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation ont été rapportés.
Troubles psychiatriques	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, angio-œdème ou choc sévère) ²
Troubles du système nerveux	Rare	Confusion, dépression et hallucinations, nervosité
	Très rare	Maux de tête et étourdissements
Troubles oculaires	Très rare	Méningite aseptique ³ , paresthésie, névrite optique et somnolence
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Déficiences visuelles
Troubles cardiaques	Très rare	Acouphènes et vertiges
Troubles vasculaires	Très rare	Insuffisance cardiaque, angine de poitrine et œdème ⁴
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très rare	Hypertension ⁴
Problèmes gastro-intestinaux	Fréquent	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées, dyspepsie et inconfort abdominal ⁵
	Rare	Ulcère gastroduodénal, perforation gastro-intestinale ou hémorragie gastro-intestinale, méléna, hématoméso ⁶ , ulcération buccale, exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn ⁷ gastrite, pancréatite, flatulences et constipation
Troubles hépatobiliaires	Très rare	Fonction hépatique anormale, hépatite et jaunisse ⁸
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	fréquent	Hyperhidrose
	Rare	Diverses éruptions cutanées ²
	Très rare	Réactions bulleuses incluant le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème polymorphe et la nécrolyse épidermique toxique ² Dermatoses exfoliatives, purpura, photosensibilité
	Pas connu	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Troubles rénaux et urinaires	Très rare	Néphrotoxicité sous diverses formes, y compris néphrite tubulo-interstitielle, syndrome néphrotique, hématurie, protéinurie et insuffisance rénale aiguë et chronique ⁹
Troubles généraux et conditions au site d'administration	Très rare	Œdème, œdème périphérique, fatigue et malaise

Classe de système d'organe	La fréquence	Événement indésirable
Enquêtes	Commun	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase et des tests de la fonction hépatique anormaux avec le paracétamol.
	Rare	La créatinine sanguine a augmenté, l'urée sanguine a augmenté.
	Très rare	Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, diminution de l'hémoglobine et augmentation du nombre de plaquettes.

Description de certains effets indésirables

1 Les exemples incluent l'agranulocytose, l'anémie, l'anémie aplasique, l'anémie hémolytique, la leucopénie, la neutropénie, la pancytopenie et la thrombocytopénie.

Les premiers signes sont: fièvre, maux de gorge, ulcères buccaux superficiels, symptômes pseudo-grippaux, épuisement sévère, saignements et ecchymoses inexpliqués, saignements du nez et de la peau.

2 Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. Ceux-ci peuvent consister en (a) des réactions allergiques non spécifiques et une anaphylaxie, (b) une activité des voies respiratoires, par ex. asthme, asthme aggravé, bronchospasme ou dyspnée, ou (c) diverses réactions cutanées, y compris éruptions cutanées de divers types, prurit, urticaire, purpura, angio-œdème et, plus rarement, dermatoses exfoliantes et bulleuses (y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).

3 Le mécanisme pathogène de la méningite aseptique d'origine médicamenteuse n'est pas entièrement compris. Cependant, les données disponibles sur la méningite aseptique liée aux AINS indiquent une réaction d'hypersensibilité (due à une relation temporelle avec la prise de médicament et la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament). À noter, des cas uniques de méningite aseptique chez des patients présentant des troubles auto-immuns existants (tels que le lupus érythémateux systémique et une maladie du tissu conjonctif mixte) pendant le traitement par l'ibuprofène, avec des symptômes tels que: raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Les études cliniques rapportées suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène en particulier à une dose élevée (2400 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).

5 Les événements indésirables rapportés le plus souvent sont de nature gastro-intestinale.

6 Parfois mortel, en particulier chez les personnes âgées.

7 Voir rubrique 4.4.

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

9 Surtout lors d'une utilisation à long terme, associée à une augmentation de l'urée sérique et à un œdème.

Comprend également la nécrose papillaire.

4.9 Surdosage ¹

Paracétamol

Des lésions hépatiques sont possibles chez les adultes qui ont pris 10 g ou plus de paracétamol. L'ingestion de 5 g 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 par la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis ou d'autres médicaments qui induisent des enzymes hépatiques.
- b) Consomme régulièrement de l'alcool en excès des quantités recommandées.
- c) est susceptible d'être appauvri en glutathion, par ex. troubles de l'alimentation, fibrose kystique, infection par le VIH, famine, cachexie

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage de paracétamol dans les 24 premières heures comprennent la pâleur, la nausée, les vomissements, l'anorexie et les douleurs abdominales. Des lésions hépatiques peuvent apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion, car les tests de la fonction hépatique deviennent anormaux. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'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 douleur au rein, une hématurie et une protéinurie, peut se développer même en l'absence de lésions hépatiques sévères. Des arythmies cardiaques et une pancréatite ont été signalées.

La gestion

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage en paracétamol. Malgré l'absence de symptômes précoces significatifs, les patients doivent être référés d'urgence à l'hôpital pour une attention médicale immédiate. 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 organiques. La prise en charge doit être conforme aux directives de traitement établies.

Un traitement au charbon actif doit être envisagé si le surdosage a été pris dans l'heure. La concentration plasmatique de paracétamol doit être mesurée 4 heures ou plus après l'ingestion (les concentrations antérieures ne sont pas fiables).

Le traitement par N-acétylcystéine peut cependant être utilisé jusqu'à 24 heures après l'ingestion de paracétamol; l'effet protecteur maximal est obtenu jusqu'à 8 heures après l'ingestion. L'efficacité de l'antidote diminue fortement après cette période.

Si nécessaire, le patient doit recevoir de la N-acétylcystéine par voie intraveineuse, conformément au schéma posologique établi. Si les vomissements ne sont pas un problème, la méthionine orale peut être une alternative appropriée pour les régions éloignées, en dehors de l'hôpital.

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

Ibuprofène

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

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

Symptômes

La plupart des patients qui ont ingéré des quantités cliniquement importantes d'AINS ne développeront que des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques ou plus rarement de la diarrhée. Des acouphènes, des maux de tête et des saignements gastro-intestinaux sont également possibles. Dans les intoxications plus graves, une toxicité a été rapportée dans le système nerveux central, se manifestant par une somnolence, parfois une excitation et une désorientation ou un coma. Parfois, les patients développent des convulsions. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir et le temps de prothrombine / INR peut être prolongé, probablement en raison d'une interférence avec les actions des facteurs de coagulation circulants. Une insuffisance rénale aiguë et des lésions hépatiques peuvent survenir en cas de co-incident de déshydratation. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.

La gestion

La prise en charge doit être symptomatique et de soutien et inclure le maintien d'une voie aérienne dégagée et la surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à stabilisation. Envisager une administration orale de charbon actif si le patient se présente dans l'heure suivant l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique. Si elles sont fréquentes ou prolongées, les convulsions doivent être traitées par voie intraveineuse de diazépam ou de lorazépam. Donnez des bronchodilatateurs pour l'asthme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques ¹

Code ATC: M01AE51 - Système musculo-squelettique, produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdes, dérivés d'acide propionique. Combinaisons d'ibuprofène.

Les actions pharmacologiques de l'ibuprofène et du paracétamol diffèrent par leur site et leur mode d'action. Ces modes d'action complémentaires sont synergiques ce qui se traduit par une plus grande antinociception et antipyrésie que les seuls actifs seuls.

L'ibuprofène est un AINS et son efficacité a été rapportée dans les modèles d'inflammation expérimentaux animaux courants par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sensibilisent les terminaisons nerveuses afférentes nociceptives à des médiateurs tels que la bradykinine. L'ibuprofène induit donc un effet analgésique par inhibition périphérique de l'isoenzyme cyclooxygénase-2 (COX-2) avec une réduction ultérieure de la sensibilisation des terminaisons nerveuses nociceptives. Il a également été rapporté que l'ibuprofène inhibe la migration induite des leucocytes dans les zones enflammées. L'ibuprofène a une action prononcée dans la moelle épinière due, en partie, à 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'homme, il a été rapporté que l'ibuprofène réduisait la douleur inflammatoire, les gonflements et la fièvre.

Les données expérimentales rapportées suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de manière compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance. Certaines études pharmacodynamiques montrent que lorsque des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 heures précédant ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire s'est produite. Bien qu'il existe des incertitudes quant à l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation régulière et à long terme d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement significatif n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

Le mécanisme d'action exact du paracétamol n'est pas encore complètement défini; cependant, il existe des preuves considérables pour étayer l'hypothèse d'un effet antinociceptif central. Diverses études biochimiques indiquent une inhibition de l'activité centrale de la COX-2. 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. Le paracétamol a été signalé comme un inhibiteur très faible des isoenzymes périphériques COX-1 et 2.

L'efficacité clinique de l'ibuprofène et du paracétamol a été rapportée dans la douleur associée aux maux de tête, aux maux de dents et à la dysménorrhée et à la fièvre; en outre, une efficacité a été rapportée chez des patients souffrant de douleurs et de fièvre associées au rhume et à la grippe et dans des modèles de douleur tels que maux de gorge, douleurs musculaires ou lésions des tissus mous et maux de dos.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques ^{3, 4}

Ibuprofène

On rapporte que l'ibuprofène est rapidement absorbé après l'administration et qu'il est rapidement distribué dans tout l'organisme. L'excrétion rapportée est rapide et complète par les reins.

Les concentrations plasmatiques maximales seraient atteintes dans les 45 minutes suivant l'ingestion si elles sont prises à jeun. Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, les concentrations maximales sont signalées après 1 à 2 heures. Ces délais peuvent varier selon les formes posologiques.

La demi-vie rapportée de l'ibuprofène est d'environ 2 heures.

Dans des études limitées rapportées, l'ibuprofène apparaît dans le lait maternel à de très faibles concentrations.

Paracétamol

Le paracétamol serait facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal avec des concentrations plasmatiques maximales se produisant environ 30 minutes à 2 heures après l'ingestion. Il serait métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine principalement sous forme de glucuroconjugués et de sulfoconjugués. Moins de 5% seraient excrétés sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination rapportée varie d'environ 1 à 4 heures. La liaison rapportée aux protéines plasmatiques est négligeable aux concentrations thérapeutiques habituelles mais augmente avec l'augmentation des concentrations.

Un métabolite hydroxylé mineur qui est habituellement produit en très petites quantités par des oxydases à fonctions mixtes dans le foie et qui est habituellement détoxifié par conjugaison avec le glutathion hépatique peut s'accumuler après un surdosage en paracétamol et provoquer des lésions hépatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique ¹

Il a été rapporté que le profil de sécurité toxicologique de l'ibuprofène et du paracétamol a été établi dans des expérimentations animales et chez l'homme à partir d'une vaste expérience clinique. Il n'y a pas de nouvelles données précliniques supplémentaires pertinentes rapportées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate d'hydrogène de calcium BP, amidon de maïs BP, povidone BP, talc purifié BP, alcool isopropylique BP, Opadry 06G53189 Orange, eau purifiée BP

6.2 Incompatibilités

Aucun

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de stockage

En récipient bien fermé, à une température ne dépassant pas 30 ° C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Brustan sont disponibles sous forme de plaquette thermoformée de 10 et 20 comprimés et Chacune de ces plaquettes est incluse dans un monocarton.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune exigence particulière

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

Sun Pharmaceutical Industries Limited, Inde

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

E-96-9999

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Février 2020

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I, sur prescription médicale

REFERENCES

1. Summary of Product Characteristics of Nuromol 200mg/500mg tablets, Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd, February 2018.
2. Summary of Product Characteristics of Anadin Ultra Double Strength 400mg Capsules/ Anadin LiquiFast 400mg Capsules (Ibuprofen 400mg), Pfizer Consumer Healthcare Ltd., UK, August 2019.
3. Summary of Product Characteristics of Anadin Ibuprofen 200mg Tablets, Pfizer Consumer Healthcare Ltd., UK, August 2019.
4. Summary of Product Characteristics of Anadin Paracetamol Tablets, Pfizer Consumer Healthcare Ltd., UK, October 2019.

Nuromol, Anadin Ultra Double Strength / Anadin LiquiFast, Anadin Ibuprofen et Anadin Paracetamol sont des marques déposées de leurs parties prenantes respectives et ne sont pas des marques commerciales de Sun Pharmaceutical Industries Ltd. Les fabricants de ces marques ne sont pas affiliés à et ne soutiennent pas Sun Pharmaceutical Industries Ltd., ou ses produits.