

RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Pracétamol 325 mg, comprimés)

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 et par les patients prenant la dose avec de la nourriture.

Elderly:

Les personnes âgées présentent une fréquence accrue d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier des saignements gastro-intestinaux et des perforations pouvant être fatales.

La prudence est requise chez les patients présentant certaines conditions :

- **Troubles respiratoires :**

Chez les patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique ou de maladie allergique, il a été rapporté que les AINS précipitent 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, il peut y avoir un risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

- **Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires**

Une surveillance appropriée et un avis médical sont nécessaires pour 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.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à dose élevée (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). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques 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 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 l'ibuprofène qu'après un examen attentif et des doses élevées (2 400 mg/jour) doivent être évitées. . Une attention particulière doit être exercée avant d'initier un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme), en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2 400 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.

- **Effets gastro-intestinaux:**

Les AINS doivent être administrés avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) car ces affections peuvent être exacerbées.



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

Des saignements gastro-intestinaux (GI), des ulcérations et des perforations, qui peuvent être fatals, ont été rapportés 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 et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible disponible. Un traitement d'association avec des agents protecteurs (par exemple, le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant une faible dose concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal.

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les personnes âgées, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), en particulier au cours des premiers stades du traitement. La prudence doit être recommandée chez les patients recevant des médicaments concomitants qui pourraient 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 de la warfarine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique.

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 fatales, dont la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS. Les patients semblent être les plus à risque de ces réactions au début du traitement, l'apparition de la réaction survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. L'utilisation de ce produit doit être interrompue dès l'apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

• **Fécondité 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 essayant 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'un examen d'infertilité, l'arrêt du produit doit être envisagé.

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

Ce produit (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.

Ce produit (comme tout autre produit contenant de l'ibuprofène et 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 risque d'augmentation



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

des effets indésirables, à moins que l'acide acétylsalicylique à faible dose (pas plus de 75 mg par jour) n'ait été conseillé par un médecin.

- Les données expérimentales 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 concernant l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité qu'une utilisation régulière et à long terme de l'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 pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène
- Autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables.

Ce produit (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 requise.
- Métoprolamide et dompéridone : L'absorption du paracétamol est augmentée par le métoprolamide 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.

Ce produit (comme tout autre produit contenant de l'ibuprofène et 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 inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale, qui est généralement réversible. Ces interactions doivent être prises en compte chez les patients prenant un coxib en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA 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 suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après le début du traitement concomitant, et périodiquement par la suite. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : Risque accru de saignement gastro-intestinal.
- Glycosides cardiaques : les AINS peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glycosides.
- Ciclosporine : Risque accru de néphrotoxicité.



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: **DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)**

- Corticostéroïdes : Risque accru d'ulcération ou de saignement gastro-intestinal (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 indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associé aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de développer des convulsions.
- Tacrolimus : possibilité d'augmentation du risque 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 zidovudine et ibuprofène.

4.6 Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

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 peu fréquents et ne semblent suivre aucun schéma discernable. 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 à la fois chez la mère et l'enfant. 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 chez la femme enceinte 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.

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.

Il n'est donc pas nécessaire d'interrompre l'allaitement pour un traitement de courte durée avec la dose recommandée de ce produit.

Voir la rubrique 4.4 concernant la fertilité féminine.



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

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

Des effets indésirables tels que vertiges, somnolence, fatigue et troubles visuels sont possibles après la prise d'AINS. Si les patients concernés ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

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

Le tableau suivant répertorie les effets indésirables issus des données de pharmacovigilance ressentis par les patients prenant de l'ibuprofène seul ou du paracétamol seul lors d'une utilisation à court et à long terme.

Les événements indésirables qui ont été associés à l'ibuprofène seul ou au paracétamol seul sont indiqués ci-dessous, classés par classe de système d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme : 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 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'organes | 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 | 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, œdème de Quincke ou choc grave) ² |
| Troubles psychiatriques | Très rare | Confusion, dépression et hallucinations |
| Troubles du système nerveux | Rare | Maux de tête et vertiges |
| | Très rare | Méningite aseptique ³ , paresthésie, névrite optique et somnolence |
| Troubles oculaires | Très rare | Perturbation visuelle |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | Très rare | Acouphènes et vertiges |
| Troubles cardiaques | Très rare | Insuffisance cardiaque et œdème ⁴ |
| Troubles vasculaires | Très rare | Hypertension ⁴ |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Très rare | Réactivité respiratoire incluant : asthme, exacerbation de l'asthme, bronchospasme et dyspnée ² |
| Problèmes gastro- | Common | Douleurs abdominales, vomissements, |



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

| | | |
|--|-----------|---|
| intestinaux | | diarrhée, nausées, dyspepsie et gêne abdominale ⁵ |
| | Rare | ulcère gastro-duodéal, perforation gastro-intestinale ou hémorragie gastro-intestinale, méléna, hématurie ⁶ , ulcération buccale, exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn ⁷ gastrite, pancréatite, flatulence et constipation |
| Troubles hépatobiliaires | Très rare | Fonction hépatique anormale, hépatite et ictère ⁸ |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | Common | Hyperhidrose |
| | Rare | Diverses éruptions cutanées ² |
| | Très rare | Réactions bulleuses incluant syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et 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 la néphrite interstitielle, le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale aiguë et chronique ⁹ |
| Troubles généraux et conditions du site d'administration | Très rare | Fatigue et malaise |
| Enquêtes | Commun | Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase et anomalies des tests de la fonction hépatique avec le paracétamol. La créatinine sanguine a augmenté, l'urée sanguine a augmenté. |
| | Rare | L'aspartate aminotransférase a augmenté, la phosphatase alcaline sanguine a augmenté, la créatine phosphokinase sanguine a augmenté, l'hémoglobine a diminué et la numération plaquettaire a augmenté. |

Description des effets indésirables sélectionnés

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



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

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

2Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. Ceux-ci peuvent consister en (a) des réactions allergiques non spécifiques et de l'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, œdème de Quincke et, plus rarement, dermatoses exfoliatives et bulleuses (y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).

3Le 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 (en raison d'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 disséminé 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 observés.

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

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

6Parfois fatale, en particulier chez les personnes âgées.

7 Voir rubrique 4.4.

8En cas de surdosage, le paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique aiguë, une insuffisance hépatique, une nécrose hépatique et des lésions hépatiques.

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

Comprend également la nécrose papillaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

Paracétamol

Des lésions hépatiques sont possibles chez les adultes ayant pris 10 g (équivalent à 20 comprimés) ou plus de paracétamol. L'ingestion de 5 g (équivalent 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 :



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

- a) suit un traitement à long terme avec de la carbamazépine, du phénobarbital, de la phénytoïne, de la primidone, de la rifampicine, du millepertuis ou d'autres médicaments qui induisent les enzymes hépatiques.
- b) Consomme régulièrement de l'alcool au-delà des quantités recommandées.
- c) Est susceptible d'être appauvri en glutathion, par ex. troubles alimentaires, mucoviscidose, infection par le VIH, famine, cachexie.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage de paracétamol au cours des 24 premières heures comprennent une pâleur, des nausées, des vomissements, une anorexie et des douleurs abdominales. Les dommages au foie peuvent devenir apparents 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 grave, 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 des douleurs lombaires, une hématurie et une protéinurie, peut se développer même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des arythmies cardiaques et des pancréatites ont été rapportées.

La gestion

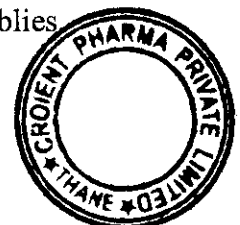
Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage en paracétamol. Malgré l'absence de symptômes précoces significatifs, les patients doivent être référés d'urgence à l'hôpital pour des soins médicaux immédiats. Les symptômes peuvent se limiter à des nausées ou des vomissements et peuvent ne pas refléter la gravité d'un surdosage ou le risque de lésions organiques. La prise en charge doit être conforme aux directives thérapeutiques établies.

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

Cependant, le traitement par N-acétylcystéine peut 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 directives établies.



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

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, l'ibuprofène réduit la douleur inflammatoire, les gonflements et la fièvre.

Les données expérimentales 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. 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 concernant l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité qu'une utilisation régulière et à long terme de l'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 pour l'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 soutenir 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. Des preuves ont montré que le paracétamol est un très faible inhibiteur des isoenzymes COX-1 et 2 périphériques.

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

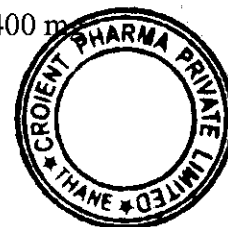
Ce produit est particulièrement adapté à la douleur qui nécessite un soulagement de la douleur plus fort que l'ibuprofène 400 mg ou le paracétamol 1000 mg seul, et un soulagement plus rapide de la douleur que l'ibuprofène.

Résumé des données cliniques de 2 comprimés

Des études randomisées, en double aveugle contre placebo ont été menées avec l'association en utilisant le modèle de douleur aiguë de la douleur dentaire postopératoire. Les études montrent que :

- Ce produit soulage la douleur plus efficacement que le paracétamol 1000 mg ($p < 0,0001$) et l'ibuprofène 400 mg ($p < 0,05$) qui sont cliniquement et statistiquement significatifs.
- Ce produit a un début d'action rapide avec un « soulagement perceptible et confirmé de la douleur » obtenu en une durée médiane de 18,3 minutes. Le début d'action a été significativement plus rapide que pour l'ibuprofène 400 mg (23,8 minutes, $p = 0,0015$).

Le « soulagement significatif de la douleur » pour ce produit a été obtenu en une médiane de 44,6 minutes, ce qui était significativement plus rapide que pour l'ibuprofène 400 mg (70,5 minutes, $p < 0,0001$).



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

- La durée de l'analgésie était significativement plus longue pour ce produit (9,1 heures) par rapport au paracétamol 500 mg (4 heures) ou 1000 mg (5 heures).
- L'évaluation globale du médicament à l'étude par les sujets a montré des niveaux élevés de satisfaction avec 93,2 % d'évaluation du produit comme « bon », « très bon » ou « excellent » pour soulager la douleur. Le produit d'association fixe a donné de meilleurs résultats que le paracétamol 1000 mg ($p < 0,0001$).

Une étude clinique contrôlée randomisée en double aveugle a été menée avec le produit dans le traitement de la douleur chronique du genou. L'étude a montré que :

- Le produit soulage la douleur plus efficacement que le paracétamol 1000 mg en traitement de courte durée ($p < 0,01$) et en traitement de longue durée ($p < 0,01$).
- L'évaluation globale du produit par les sujets a montré des niveaux élevés de satisfaction avec 60,2 % d'évaluation du produit comme « bon » ou « excellent » en tant que traitement à long terme pour un genou douloureux. Le produit s'est comporté significativement mieux que le paracétamol 1000 mg ($p < 0,001$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques:

L'ibuprofène est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et est fortement lié aux protéines plasmatiques. L'ibuprofène diffuse dans le liquide synovial. Les niveaux plasmatiques d'ibuprofène de ce produit sont détectés à partir de 5 minutes avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes dans les 1 à 2 heures suivant l'ingestion à jeun. Lorsque ce produit a été pris avec de la nourriture, les concentrations plasmatiques maximales d'ibuprofène étaient plus faibles et retardées d'une médiane de 25 minutes, mais l'étendue globale de l'absorption était équivalente.

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

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

Aucune différence significative dans le profil pharmacocinétique de l'ibuprofène n'est observée chez les personnes âgées.

Le paracétamol est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable aux concentrations thérapeutiques habituelles, bien que cela dépende de la dose. Les taux plasmatiques de paracétamol de ce produit sont détectés à partir de 5 minutes, les concentrations plasmatiques maximales se produisant 0,5 à 0,67 heures après l'ingestion à jeun. Lorsque ce produit a été pris avec de la nourriture, les concentrations plasmatiques maximales de paracétamol étaient plus faibles et retardées d'une durée médiane de 55 minutes, mais l'étendue globale de l'absorption était équivalente.

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



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Paracétamol 325 mg, comprimés)

Un métabolite hydroxylé mineur, qui est généralement produit en très petites quantités par les oxydases à fonction mixte dans le foie et détoxifié par conjugaison avec le glutathion hépatique, peut s'accumuler après une surdose de paracétamol et provoquer des lésions hépatiques.

Aucune différence significative dans le profil pharmacocinétique du paracétamol n'est observée chez les personnes âgées.

La biodisponibilité et les profils pharmacocinétiques de l'ibuprofène et du paracétamol pris comme ce produit ne sont pas modifiés lorsqu'ils sont pris en association en dose unique ou répétée.

Ce produit est formulé à l'aide d'une technologie qui libère simultanément de l'ibuprofène et du paracétamol, de sorte que les ingrédients actifs produisent un effet combiné.

5.3 Données de sécurité précliniques:

Le profil de sécurité toxicologique de l'ibuprofène et du paracétamol a été établi lors d'expérimentations animales et chez l'homme à partir d'une vaste expérience clinique. Il n'y a pas de nouvelles données précliniques pertinentes pour le prescripteur qui viennent s'ajouter aux données déjà présentées dans ce Résumé des Caractéristiques du Produit.

6.0 DONNÉES PHARMACEUTIQUES:

6.1 Liste des excipients:

Cellulose microcristalline 102

Amidon de maïs

PVPK 30

Méthyl paraben sodique

Propyl Paraben Sodique

Eau purifiée

Glycolate d'amidon sodique

Croscarmellose sodique

Talc

Stéarate de magnésium

Laurylsulfate de sodium

Dioxyde de silicium colloïdal

6.2 Incompatibilités majeures:

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation:

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation:

A conserver en dessous de 30 °C dans un endroit sec, à l'abri de la lumière.



RCP DU PRODUIT

Nom du produit: DOLBUFEN (Ibuprofène 400 mg et Pracétamol 325 mg, comprimés)

6.5 Nature et contenu du contenant:

2 x 10 comprimés sous blister Alu/PVC dans une boîte avec notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination:

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Fabriqué par

ZANEKA HEALTHCARE LTD.

BHEL Ancillary Estate, Ranipur,
Haridwar-249403 (UK), India.

8. Commercialisé par

CROIENT PHARMA PVT. LTD.

2, Srushti Society, Kolbad Road,
Thane west, Maharashtra, India.

