

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

COMBOGESIC®

Comprimés d'acétaminophène et d'ibuprofène

Acétaminophène à 325 mg et ibuprofène à 97,5 mg

Code ATC: N02BE51

Anilides (associations à base d'acétaminophène, excl. les agents psycholeptiques).

BioSyent Pharma Inc.
2476 Argentia Road, Suite 402
Mississauga, ON L5N 6M1
Canada
www.biosyent.com

Date de préparation:
25 mai 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 237878

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE
S.O.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	7
4.3 Administration	7
4.4 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 DESCRIPTION	9
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
8.1 Populations particulières	16
8.1.1 Femmes enceintes.....	16
8.1.2 Femmes qui allaitent	16
8.1.3 Enfants.....	16
8.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	16
8.1.5 Surveillance et analyses de laboratoire	17
9 EFFETS INDÉSIRABLES	17
9.1 Aperçu des effets indésirables	17
9.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques.....	17
9.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques	19
9.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire: Données hématologiques, biologiques et autres	19
9.5 Effets indésirables observés lors des essais cliniques (pédiatrie)	20
9.6 Effets indésirables signalés après la commercialisation	21
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
10.1 Aperçu	24
10.2 Interactions médicament-médicament.....	24
10.3 Interactions médicament-aliment	26
10.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	27
10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	27
10.6 Interactions médicament-mode de vie.....	27

11	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
11.1	Mode d'action	27
11.2	Pharmacodynamie	27
11.3	Pharmacocinétique	27
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	30
13	INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	30
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
	Substance médicamenteuse (acétaminophène)	31
	Substance médicamenteuse (ibuprofène).....	31
15	ESSAIS CLINIQUES	32
15.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	32
	Étude pivot de phase III sur l'efficacité de l'ADF à 325/97,5 (AFT-MX-6)	34
15.2	Résultats de l'étude	35
	Étude pivot sur l'efficacité de l'ADF à 325/97,5 (AFT-MX-6)	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
16.1	Toxicologie générale	37
16.1.1	Toxicité aiguë.....	38
16.1.2	Toxicité de doses répétées.....	39
16.2	Carcinogénèse, mutagenèse et troubles de la reproduction.....	39
16.2.1	Carcinogénèse	40
16.2.2	Mutagenèse	40
16.2.3	Troubles de la reproduction	40
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	42

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

COMBOGESIC® (acétaminophène/ibuprofène) est indiqué chez les adultes de plus de 18 ans pour:

- la prise en charge à court terme de la douleur aiguë légère à modérée;
- abaisser la fièvre.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de COMBOGESIC® chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge; un aperçu de ces différences est présenté dans les sections pertinentes (voir **Mises en garde et précautions – Populations particulières, Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

COMBOGESIC® est contre-indiqué:

- Pendant la période périopératoire d'un pontage aortocoronarien (PAC). Bien que COMBOGESIC® n'ait PAS fait l'objet d'études chez cette population de patients, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a entraîné une fréquence accrue d'événements cardiovasculaires/thromboemboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaies sternales.
- Au cours du troisième trimestre de grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement).
- Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'acétaminophène, à l'ibuprofène ou à n'importe lequel des ingrédients qui le composent/excipients.
- Chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction semblable à l'anaphylaxie accompagnée de fièvre peut survenir, notamment si de l'ibuprofène a déjà été administré.
- Chez les patients ayant des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS (c.-à-d., syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS: rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de telles personnes. Chez les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. Il faut garder à l'esprit le risque de réaction croisée entre différents AINS (voir **Mises en garde et précautions – Réactions d'hypersensibilité – Réactions anaphylactoïdes**).
- Chez les patients présentant un ulcère gastro-duodéal/duodéal/gastrique actif, un saignement gastro-intestinal (GI) actif.

- Chez les patients présentant un saignement cérébrovasculaire ou d'autres troubles hémorragiques.
- Chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin.
- Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave ou d'une maladie hépatique active.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on a prescrit des AINS s'exposent à un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir **Mises en garde et précautions – Fonction rénale**).
- Chez les patients atteints d'hyperkaliémie avérée (voir **Mises en garde et précautions – Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique**).
- Chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (voir **Indications**).
- Chez les patients souffrant d'alcoolisme actif, car la consommation excessive d'alcool à long terme peut les prédisposer à une hépatotoxicité.
- Chez les patients atteints de troubles de l'érythropoïèse.

3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Risque d'effets indésirables cardiovasculaires (CV): Cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV de la NYHA) (voir Mises en garde et précautions – *Appareil cardiovasculaire*).

COMBOGESIC[®] contient de l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une fréquence accrue d'effets indésirables cardiovasculaires (comme l'infarctus du myocarde, l'AVC ou les accidents thrombotiques), dont certains peuvent être mortels. Ce risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à un risque plus important.

La prudence est recommandée lorsque COMBOGESIC[®] est prescrit à un patient atteint d'une cardiopathie ischémique (y compris, mais SANS s'y limiter, l'infarctus aigu du myocarde, les antécédents d'infarctus du myocarde et/ou l'angine de poitrine), d'une maladie vasculaire cérébrale (y compris, mais SANS s'y limiter, l'AVC, l'accident cérébrovasculaire, les accidents ischémiques transitoires et/ou la cécité monoculaire transitoire) et/ou l'insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV de la NYHA).

L'utilisation de médicaments comme COMBOGESIC[®] peut favoriser la rétention sodique par voie rénale, de façon proportionnelle à la dose administrée, ce qui peut entraîner une hausse de la tension artérielle et/ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. (voir aussi Mises en garde et précautions – *Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique*).

Risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (GI) L'utilisation de médicaments comme COMBOGESIC[®] est associée à une fréquence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux (comme l'ulcère gastro-duodéal/duodéal, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie gastro-intestinale). Les patients âgés s'exposent à un risque accru d'effets gastro-intestinaux graves (voir Mises en garde et précautions – *Appareil digestif*).

L'utilisation de COMBOGESIC[®] pendant la grossesse doit être évitée (voir Mises en garde et précautions – *Populations particulières – Femmes enceintes*).

AVERTISSEMENT – FOIE: COMBOGESIC[®] contient de l'acétaminophène, une substance qui a été associée à des cas d'insuffisance hépatique aiguë ayant parfois nécessité une greffe du foie ou entraîné le décès du patient. La plupart des cas de lésion hépatique sont associés à une prise de doses d'acétaminophène supérieures à 4 000 milligrammes par jour, et concernent souvent la consommation de plus d'un produit contenant de l'acétaminophène (voir Mises en garde et précautions – *Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Alerte aux allergies: L'acétaminophène peut provoquer de graves réactions de la peau. Les symptômes suivants peuvent alors se manifester orougeur, cloques ou eruption.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour une administration par voie orale et à court terme seulement.
- Ne pas utiliser ce produit plus de 3 jours pour abaisser la fièvre ni plus de 5 jours pour soulager la douleur, sauf sur l'avis d'un médecin.
- Ne pas prendre les comprimés COMBOGESIC® avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène.
- Prendre avec de la nourriture ou du lait en cas de maux d'estomac.
- Ne pas prendre plus de 12 comprimés par jour.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Pour la prise en charge à court terme de la douleur aiguë légère à modérée et la diminution de la fièvre, la posologie recommandée de COMBOGESIC® chez l'adulte est de 1 à 2 comprimés toutes les 6 heures. Si la douleur ou la fièvre ne diminue pas avec 2 comprimés, les doses suivantes peuvent comprendre 3 comprimés, mais seulement sur l'avis d'un médecin. Ne pas dépasser 12 comprimés par période de 24 heures.

Enfants (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de COMBOGESIC® n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir **Indications**).

Personnes âgées (≥ 65 ans): Aucun ajustement de la posologie figurant dans la monographie n'est nécessaire chez les patients âgés qui doivent prendre de l'acétaminophène. Ceux qui nécessitent un traitement de plus de 3 jours doivent consulter leur médecin pour qu'il suive de près l'évolution de leur état. Cependant, aucune diminution de la posologie recommandée n'est requise. Toutefois, la prudence est de mise lors de l'utilisation de l'ibuprofène, car cet agent ne doit pas être prescrit aux adultes de plus de 65 ans sans avoir au préalable tenu compte des affections concomitantes et des médicaments concomitants à cause du risque accru d'effets indésirables, en particulier l'insuffisance cardiaque, l'ulcération gastro-intestinale et l'insuffisance rénale (voir **Mises en garde et précautions – Populations particulières**).

4.3 Administration

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

4.4 Dose oubliée

Si le patient omet de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en souvient. Cependant, s'il est presque le temps de prendre la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose omise. Il doit plutôt prendre la dose suivante prévue. Le patient ne doit pas essayer de compenser la dose omise en doublant la dose suivante.

5 SURDOSAGE

COMBOGESIC® est un produit d'association. Le tableau clinique d'un surdosage peut comprendre les signes et les symptômes de toxicité de l'ibuprofène ou de l'acétaminophène ou des deux.

Symptômes

Acétaminophène: Les lésions hépatiques, et même l'insuffisance hépatique, peuvent se produire à la suite d'un surdosage d'acétaminophène. Les symptômes apparaissant dans les 24 premières heures suivant un surdosage par l'acétaminophène comprennent la pâleur, les nausées, les vomissements, l'anorexie et les douleurs abdominales. Les lésions hépatiques peuvent se manifester 12 à 48 heures après l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent se produire. En cas d'intoxication grave, l'insuffisance hépatique peut entraîner une encéphalopathie, un coma et un décès. L'insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut se produire en l'absence de lésion hépatique grave. Des cas d'arythmie cardiaque ont été rapportés. Les lésions hépatiques sont possibles chez les adultes ayant pris 10 g ou plus d'acétaminophène, à cause des quantités excédentaires d'un métabolite toxique.

Ibuprofène: Les symptômes comprennent les nausées, les douleurs abdominales et les vomissements, les étourdissements, les convulsions et, rarement, la perte de connaissance. Les caractéristiques cliniques possibles d'un surdosage par l'ibuprofène comprennent la dépression du système nerveux central et de l'appareil respiratoire.

Traitement

Acétaminophène: Pour la prise en charge d'un surdosage par l'acétaminophène, un traitement rapide est essentiel même en l'absence de symptômes évidents, à cause des risques de lésions hépatiques, qui apparaissent plusieurs heures, voire même des jours après. Un traitement médical immédiat est conseillé chez tout patient ayant ingéré 7,5 g ou plus d'acétaminophène dans les 4 dernières heures. Un lavage gastrique doit être envisagé. Il faut instaurer le plus tôt possible un traitement précis visant à neutraliser les lésions hépatiques par un antidote comme l'acétylcystéine (par voie intraveineuse) ou la méthionine (par voie orale).

L'acétylcystéine est le plus efficace lorsqu'elle est administrée pendant les 8 premières heures suivant un surdosage; son effet diminue progressivement 8 à 16 heures plus tard. On croyait autrefois que la mise en route d'un traitement plus de 15 heures après un surdosage n'était pas bénéfique, et qu'elle pouvait aggraver le risque d'encéphalopathie hépatique. Cependant, il a été montré que l'administration tardive était sûre, et des études menées auprès de patients traités jusqu'à 36 heures après l'ingestion montrent que des résultats bénéfiques peuvent être obtenus au-delà de 15 heures après le surdosage. En outre, il a été montré que l'administration d'acétylcystéine par voie intraveineuse à des patients ayant déjà présenté une insuffisance hépatique fulminante diminuait la morbidité et la mortalité.

Une dose initiale de 150 mg/kg d'acétylcystéine dans 200 mL de glucose à 5 % est administrée par voie intraveineuse pendant 15 minutes, suivie d'une perfusion intraveineuse de 50 mg/kg dans 500 mL de glucose à 5 % pendant 4 heures, puis de 100 mg/kg dans 1 litre de glucose à 5 % pendant 16 heures. Le volume de solutés intraveineux doit être modifié chez les enfants. La méthionine est administrée par voie orale à raison de 2,5 g toutes les 4 heures, jusqu'à une dose maximale de 10 g. Le traitement par la méthionine doit être instauré dans les 10 heures suivant l'ingestion d'acétaminophène; sinon, il sera inefficace et peut exacerber les lésions hépatiques.

Il se peut que les symptômes graves ne deviennent apparents que 4 ou 5 jours après un surdosage; il faut donc observer attentivement les patients sur une longue période.

Ibuprofène: Le traitement doit être symptomatique et de soutien et viser le maintien de la perméabilité des voies aériennes, en plus de la surveillance de la fonction cardiaque et des

signes vitaux jusqu'à ce que l'état du patient devienne stable. Un lavage gastrique n'est recommandé que si moins de 60 minutes se sont écoulées depuis l'ingestion d'une dose menaçant le pronostic vital. Étant donné que le médicament est acide et qu'il est éliminé par voie urinaire, il est théoriquement bénéfique d'administrer une substance alcaline et de provoquer une diurèse. En plus des mesures de soutien, l'administration de charbon activé par voie orale peut contribuer à diminuer l'absorption et la réabsorption des comprimés d'ibuprofène.

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

Voie d'administration	Formes posologiques / concentrations / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés Acétaminophène à 325 mg/ Ibuprofène à 97,5 mg	Croscarmellose sodique Amidon de maïs Stéarate de magnésium Cellulose microcristalline Enrobage Opadry white OYLS 58900, contenant: Hypromellose Monohydrate de lactose Macrogol Citrate de sodium dihydraté Dioxyde de titane Amidon pré-gélatinisé Talc

7 DESCRIPTION

Les comprimés COMBOGESIC® sont pelliculés, en forme de capsule, biconvexes et blancs et portent l'inscription « AFT » d'un côté et rien de l'autre; ils sont offerts en plaquettes alvéolées contenant 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 36 ou 40 comprimés.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez lire l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I: Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Généralités

- Il se peut que les patients de santé fragile ou affaiblie tolèrent moins les effets secondaires; il faut donc prendre des précautions particulières pendant le traitement de cette population. **Pour réduire au minimum le risque de manifestations indésirables, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme c'est le cas des autres AINS, des précautions doivent être

prises pendant le traitement des patients âgés qui sont plus susceptibles de souffrir d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'autres traitements ne contenant pas d'AINS.

- COMBOGESIC® n'est PAS recommandé en association avec d'autres AINS, à l'exception de l'AAS à faible dose utilisé comme prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence de données montrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs (voir **Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique (AAS)**).

Carcinogénèse et mutagenèse

L'ibuprofène ne présente pas de risque génotoxique ou carcinogène chez l'humain.

L'acétaminophène aux doses thérapeutiques ne présente pas non plus de risque génotoxique chez l'humain, d'après un examen du Comité des produits médicaux destinés à l'humain réalisé en 1996 (voir **Toxicologie non clinique – Carcinogénèse**).

Cardiovasculaire

COMBOGESIC® contient un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une fréquence accrue d'effets indésirables cardiovasculaires (comme l'infarctus du myocarde, l'AVC ou les accidents thrombotiques), dont certains peuvent être mortels. Ce risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à un risque plus important.

Il convient de faire preuve de prudence lorsque COMBOGESIC® est prescrit à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, comme l'un des facteurs suivants (cette liste n'est PAS exhaustive):

- Hypertension
- Dyslipidémie/hyperlipidémie
- Diabète sucré
- Insuffisance cardiaque congestive (classe I de la NYHA)
- Coronaropathie (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s

L'utilisation de COMBOGESIC® peut entraîner l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui dans les deux cas peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires, comme il est décrit ci-dessus. La tension artérielle doit donc être mesurée régulièrement. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension pendant le traitement, il faut envisager d'interrompre la prise de COMBOGESIC®.

L'utilisation de COMBOGESIC® peut entraîner une rétention liquidienne et un œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive, par un mécanisme rénal (voir **Mises en garde et précautions – Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique**).

Chez les patients à risque élevé d'événements CV indésirables, d'autres stratégies de prise en charge ne comprenant PAS l'utilisation d'AINS doivent d'abord être envisagées. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestations indésirables CV, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.**

Endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes: COMBOGESIC® n'est PAS un substitut des corticostéroïdes. Il ne permet PAS de traiter l'insuffisance corticostéroïdienne. L'arrêt soudain d'une corticothérapie peut entraîner l'exacerbation d'une maladie ayant répondu aux corticostéroïdes. Les patients suivant une corticothérapie à long terme doivent diminuer graduellement la dose de leur traitement si l'on décide de cesser de leur administrer des corticostéroïdes (voir **Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament – Glucocorticoïdes**).

Appareil digestif

Une toxicité GI grave (parfois mortelle), par exemple, une ulcération gastro-duodénale/duodénale, une inflammation, une perforation, une obstruction et une hémorragie gastro-intestinales peuvent se produire en tout temps, avec ou sans symptômes précurseurs, chez les patients traités par des AINS comme COMBOGESIC®. Des problèmes gastro-intestinaux hauts mineurs comme une dyspepsie se produisent souvent, à tout moment. Les professionnels de la santé doivent surveiller le patient traité par COMBOGESIC® afin de s'assurer qu'il ne présente pas d'ulcération ni de saignement, même en l'absence d'antécédents de symptômes digestifs. La plupart des rapports spontanés d'événements GI mortels concernent des patients âgés ou affaiblis. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsque l'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestations indésirables GI, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'autres traitements ne contenant pas d'AINS (voir **Mises en garde et précautions – Populations particulières, Personnes âgées**).

Il faut informer les patients des signes et/ou des symptômes de toxicité GI grave et leur demander d'arrêter de prendre COMBOGESIC® et de consulter d'urgence un médecin s'ils présentent l'un des symptômes de cette toxicité. L'utilité de la surveillance périodique par des analyses de laboratoire n'a PAS été démontrée, ni même été évaluée de façon adéquate. La plupart des patients présentant des effets indésirables GI hauts graves pendant le traitement par un AINS n'ont aucun symptôme. Des ulcères, des saignements macroscopiques ou des perforations du tractus gastro-intestinal supérieur causés par des AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois et chez environ 2 à 4% des patients traités pendant un an. Ces tendances se maintiennent, ce qui augmente le risque d'effets GI graves à un certain moment au cours du traitement. Les risques persistent même si le traitement est de courte durée.

La prudence est de mise lorsque COMBOGESIC® est prescrit à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal/duodéal ou de saignement gastro-intestinal, car le risque de saignement GI est dix fois plus élevé si ces patients prennent un AINS comparativement au risque encouru par les personnes ne présentant ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Les autres facteurs de risque d'ulcération et de saignement GI comprennent: l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé par des AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant par l'un des agents suivants:

- Anticoagulants (p. ex., warfarine)
- Antiplaquettaires (p. ex., AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïdes oraux (p. ex., prednisone)
- Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie et pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Si des symptômes urinaires se manifestent et en l'absence d'une autre explication, il faut arrêter le traitement par COMBOGESIC® pour vérifier si les symptômes disparaissent. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

Système hématologique

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire; les patients chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses (p. ex., ceux qui prennent des anticoagulants, qui souffrent d'hémophilie ou qui présentent des troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils prennent COMBOGESIC®.

Anticoagulants: De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de COMBOGESIC® et de warfarine commande une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets antiplaquettaires: Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), l'effet des AINS sur la fonction plaquettaire est quantitativement inférieur, ou de plus courte durée, et est réversible.

L'efficacité antiplaquettaire de COMBOGESIC® et d'autres médicaments contenant des AINS n'a pas été démontrée; ces agents ne doivent PAS être utilisés comme substituts de l'AAS ou d'autres antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., l'AAS) ne doivent pas être interrompus. Certaines données montrent que la prise d'AINS avec l'AAS peut considérablement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir **Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique (AAS)**).

L'administration concomitante de COMBOGESIC® et d'une faible dose d'AAS augmente le risque d'ulcération GI et de complications associées.

Dyscrasies sanguines: Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

L'anémie est parfois observée chez les patients prenant des AINS, ce qui peut être dû à la rétention liquidienne, à un saignement GI ou à un effet encore mal compris sur l'érythropoïèse. Chez les patients suivant un traitement à long terme par des AINS, y compris COMBOGESIC®, il faut vérifier le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite s'ils présentent tout signe ou symptôme d'anémie ou de saignement.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

COMBOGESIC® contient de l'acétaminophène, lequel a été lié à des cas d'insuffisance hépatique aiguë, entraînant parfois une greffe du foie ou le décès. La plupart des cas de lésion

hépatique sont associés à une prise de doses d'acétaminophène supérieures à 4 000 milligrammes par jour, et concernent souvent la consommation de plus d'un produit contenant de l'acétaminophène. La prise d'une dose excessive d'acétaminophène peut être intentionnelle (automutilation) ou accidentelle chez les patients qui essaient d'obtenir un soulagement accru de la douleur, ou elle peut se faire à l'insu des patients s'ils prennent des produits sans savoir qu'ils contiennent de l'acétaminophène (voir l'**encadré des mises en garde et précautions importantes**).

Le risque d'insuffisance hépatique aiguë est plus élevé chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique sous-jacente et chez les personnes qui consomment de l'alcool durant un traitement par l'acétaminophène. Demander aux patients de rechercher la mention acétaminophène ou APAP sur les étiquettes de produits et de ne pas prendre plus d'un produit contenant de l'acétaminophène. Demander aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils ont pris plus de 4 000 milligrammes d'acétaminophène par jour, même s'ils se sentent bien. Des augmentations à la limite de la normale d'au moins une épreuve de la fonction hépatique peuvent se produire chez un maximum de 15% des patients prenant des AINS, y compris COMBOGESIC[®], qui contient de l'ibuprofène. Au fil du traitement, ces anomalies des résultats d'analyses de laboratoire peuvent s'aggraver, rester pratiquement inchangées ou être passagères. Des augmentations importantes des taux d'ALT ou d'AST (environ trois fois ou plus la limite supérieure de la normale) ont été signalées chez environ 1% des patients des essais cliniques sur les AINS. En outre, de rares cas de réactions hépatiques graves, y compris la jaunisse, l'hépatite fulminante, la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique, dont certains ont été mortels, ont été rapportés. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique ou de résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique survenant pendant le traitement par l'ibuprofène, il faut effectuer les examens permettant de détecter toute réaction hépatique plus grave. Si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie hépatique apparaissent ou si des manifestations généralisées surviennent (p. ex., éosinophilie, éruptions cutanées, etc.), le traitement par COMBOGESIC[®] doit être interrompu.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes: Comme c'est le cas avec les AINS, en général, des réactions anaphylactoïdes peuvent se produire chez les patients qui n'ont pas déjà été exposés à COMBOGESIC[®]. COMBOGESIC[®] ne doit PAS être administré aux patients atteints de la triade d'intolérance à l'AAS. Ce complexe de symptôme se manifeste habituellement chez les patients asthmatiques et se traduit par une rhinite, avec ou sans polypes nasaux, ou un bronchospasme grave et potentiellement mortel après la prise d'AAS ou d'autres AINS (voir **Contre-indications**).

Intolérance à l'AAS: COMBOGESIC[®] ne doit PAS être administré aux patients souffrant d'un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) ni chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/l'œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de telles personnes. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (voir **Contre-indications**).

Sensibilité croisée: Les patients présentant une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Réactions cutanées graves: (Voir **Mises en garde et précautions – Peau**).

Système immunitaire

(Voir **Mises en garde et précautions – Infection – Méningite aseptique**).

Infection

COMBOGESIC[®], comme tout autre produit contenant des AINS, peut masquer les signes et les symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique: Dans de rares cas, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints d'affections auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) y semblent prédisposés. Par conséquent, le professionnel de la santé doit surveiller l'apparition de telles complications chez ces patients.

Neurologique

Certains patients peuvent présenter une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes, une perte d'audition, de l'insomnie ou une dépression après avoir pris des médicaments contenant des AINS comme COMBOGESIC[®]. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils doivent accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Ophtalmologique

Des cas de vision floue ou de baisse de l'acuité visuelle, de scotome ou de changements au niveau de la vision des couleurs ont été signalés chez des patients prenant de l'ibuprofène. Si un patient présente de tels symptômes pendant le traitement par COMBOGESIC[®], il faut interrompre le traitement et lui faire passer un examen ophtalmologique comprenant un examen des champs visuels centraux et de la vision des couleurs.

Considérations périopératoires

(Voir **Contre-indications – Pontage aorto-coronarien**).

Psychiatrie

(Voir **Mises en garde et précautions – Fonction neurologique**).

Système rénal

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose médullaire rénale et d'autres anomalies pathologiques rénales. Chez l'être humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie de faible grade et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale causée par la prise d'AINS est observée chez des patients atteints de maladies prérénales entraînant une diminution du débit sanguin rénal ou de la volémie. Dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du taux de filtration glomérulaire (TFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse de prostaglandine et provoquer une insuffisance rénale. Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de réaction sont ceux déjà atteints d'une insuffisance rénale (TFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients suivant des régimes alimentaires hyposodés, ceux atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, de dysfonction hépatique; ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, des diurétiques; et les personnes âgées. Une insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital a été signalée chez les patients qui avaient une fonction rénale normale ou diminuée après un traitement de courte durée par des AINS. Même les patients à risque qui semblent tolérer un AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accrues (p. ex., déshydratation causée par une gastroentérite). L'arrêt du traitement par l'AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

La prudence est de rigueur à l'instauration du traitement par des AINS comme COMBOGESIC[®], chez les patients très déshydratés. Ces patients doivent être réhydratés avant l'instauration du traitement. La prudence est également recommandée chez les patients atteints d'une néphropathie préexistante.

Néphropathie de stade avancé: Aucun renseignement n'est disponible à partir d'études cliniques contrôlées concernant l'utilisation de COMBOGESIC[®] chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, le traitement par COMBOGESIC[®] est déconseillé chez les patients atteints d'une néphropathie de stade avancé. Si le traitement par COMBOGESIC[®] doit être instauré, une surveillance étroite de la fonction rénale des patients est conseillée (voir **Contre-indications**).

Équilibre hydroélectrolytique: La prise de médicaments contenant des AINS, comme COMBOGESIC[®] peut favoriser une rétention de sodium de façon proportionnelle à la dose, qui peut provoquer une rétention liquidienne et un œdème, puis une hausse de la tension artérielle et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lorsque COMBOGESIC[®] est prescrit à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, une atteinte de la fonction cardiaque, de l'hypertension, un âge avancé ou d'autres affections prédisposant à une rétention liquidienne (voir **Mises en garde et précautions – Appareil cardiovasculaire**).

L'utilisation de médicaments contenant des AINS, comme COMBOGESIC[®], peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré, d'insuffisance rénale, les patients âgés, ou ceux qui reçoivent un traitement concomitant par des bloqueurs adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques. Les taux d'électrolytes doivent être mesurés périodiquement (voir **Contre-indications**).

Appareil respiratoire:

Les réactions asthmatiques à l'AAS sont peu fréquentes, mais constituent un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Fonction sexuelle/reproduction

Comme tout médicament qui inhibe la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine, l'utilisation de COMBOGESIC[®] peut avoir un effet néfaste sur la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes qui essaient de concevoir. Par conséquent, il faut envisager le retrait de COMBOGESIC[®] chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui passent des examens dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la dermatite exfoliative et l'érythème polymorphe

ont été associées à l'utilisation de certains AINS. La fréquence de ces réactions est faible, et, dans la plupart des cas, elles ont été signalées après le lancement du produit chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également associés à leur possible survenue. Le lien causal n'est donc PAS clair. Ces réactions risquent de menacer le pronostic vital, mais peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut dire aux patients de cesser de prendre leur AINS et de communiquer avec leur médecin en cas d'éruption cutanée. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de COMBOGESIC® est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement). Il faut prescrire COMBOGESIC® avec prudence aux femmes qui tentent de concevoir, qui en sont au premier ou au deuxième trimestre de leur grossesse ou qui allaitent.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet néfaste sur la grossesse ou le développement embryonnaire-fœtal. Les données d'études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Lors d'études chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a entraîné une hausse du taux de pertes avant et après implantation et de mortalité embryonnaire-fœtale. En outre, des incidences accrues de malformations variées, y compris cardiovasculaire, ont été rapportées chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période de l'organogenèse.

8.1.2 Femmes qui allaitent

Nous savons que de petites quantités d'acétaminophène et d'ibuprofène passent dans le lait maternel. La prudence est de mise si COMBOGESIC® est prescrit à des femmes qui allaitent (ou qui prévoient allaiter).

8.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de COMBOGESIC® n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir **Indications**).

8.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables. La fréquence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. Le risque de saignements dans l'estomac est plus élevé chez : les personnes de 60 ans et plus, celles qui ont déjà eu des ulcères d'estomac ou des troubles hémorragiques, celles qui prennent un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang), un agent stéroïdien, des médicaments qui contiennent un AINS comme l'acide acétylsalicylique

(AAS), l'ibuprofène ou le naproxène, ou des anti-inflammatoires sur ordonnance, et celles qui consomment 3 verres d'alcool ou plus par jour en même temps que ce produit. La plupart des complications mortelles touchant le tractus gastro-intestinal surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru de lésions à l'œsophage inférieur, y compris d'ulcération ou de saignements. Chez ces patients, on devrait envisager une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, l'ajuster au besoin et assurer une surveillance étroite.

8.1.5 Surveillance et analyses de laboratoire

Pour la surveillance et les analyses de laboratoire associées à l'utilisation de COMBOGESIC[®], voir **Mises en garde et précautions – Équilibre hydroélectrolytique, Appareil digestif, Système hématopoïétique, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Fonction rénale et Populations particulières: Personnes âgées.**

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de COMBOGESIC[®] (comprimés d'acétaminophène et d'ibuprofène) sont semblables à ceux de ses ingrédients individuels et sont la conséquence de ses effets pharmacologiques. Le principal risque lié à l'ibuprofène, comme aux autres AINS, concerne les troubles gastro-intestinaux, y compris les saignements et les accidents thromboemboliques. Pour l'acétaminophène, le principal risque concerne l'hépatotoxicité à la suite d'un surdosage.

La base de données sur l'innocuité portait sur 922 patients (ayant participé aux phases à double insu de 4 études cliniques sur l'efficacité) ayant reçu des doses complètes d'une association à doses fixes (ADF à 325/97,5 et ADF à 500/150), de l'acétaminophène seul, de l'ibuprofène seul ou un placebo (voir Essais cliniques). Les réactions indésirables les plus fréquentes (fréquence \geq 2% chez les patients ayant reçu COMBOGESIC[®]) étaient les suivantes : nausées, vomissements, hémorragie post-intervention, céphalées, étourdissements, somnolence et enflure du visage (Tableau 2).

9.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les essais cliniques sur COMBOGESIC[®] ont été menés avec des modèles de douleur arthroscopique et de douleur dentaire postopératoire pendant 24 à 48 heures.

Les données ci-dessous concernent l'exposition de 261 patients à COMBOGESIC[®]. COMBOGESIC[®] a principalement été étudié dans le cadre d'essais contrôlés par un traitement actif et par un placebo (n = 217 patients traités par COMBOGESIC[®] lors d'études contrôlées par placebo, et n = 44 patients traités par COMBOGESIC[®] lors d'études sans contrôle par placebo).

La population était âgée de 16 à 74 ans (moyenne: 31 ans); 61% étaient des femmes et 84% de

race blanche. Pendant les périodes de traitement à double insu des essais cliniques, COMBOGESIC® a été administré par voie orale toutes les 6 heures jusqu'à 48 heures.

Le Tableau 2 suivant présente les réactions indésirables les plus fréquentes (fréquence ≥ 2%) selon la classification par système organique (SOC).

Tableau 2 – Effets indésirables classés par système organique, apparus en cours de traitement chez au moins 2% des patients ayant reçu COMBOGESIC® pendant le traitement à double insu.

	Combogesic®* (n = 261)	Placebo (n = 199)	Acétaminophène (n = 231)	Ibuprofène (n = 231)
Effets indésirables	%	%	%	%
Affections gastro-intestinales				
Nausées	15	23	19	12
Vomissements	7	10	10	3
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales				
Hémorragie postopératoire	2	2	< 1	1
Troubles du système nerveux				
Mal de tête	5	7	6	4
Étourdissements	3	5	4	4
Somnolence	2	1	1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Enflure du visage	2	3	4	4

* Ce nombre comprenait tous les sujets ayant pris des doses complètes de l'ADF à 325/97,5 et de l'ADF à 500/150 lors des 4 études cliniques.

Les manifestations les plus fréquentes, selon la classification SOC, ont été les troubles gastro-intestinaux et les troubles du système nerveux. Dans aucun cas, la fréquence des réactions indésirables chez les patients traités par COMBOGESIC® n'a été supérieure à la fréquence des réactions indésirables dans le groupe placebo. En fait, la fréquence des réactions dans le groupe COMBOGESIC® était constamment inférieure à celle observée dans le groupe placebo. De plus, la fréquence de toute réaction indésirable fréquente dans le groupe COMBOGESIC® n'était pas supérieure à la fréquence rapportée dans l'un des groupes ayant reçu l'un des deux ingrédients du médicament, ce qui indique que le profil d'innocuité de COMBOGESIC® est comparable à celui de doses similaires d'acétaminophène seul ou d'ibuprofène seul.

9.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques

Les effets indésirables survenus chez moins de 2% des patients traités par COMBOGESIC® lors des essais cliniques sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3 – Effets indésirables classés par système organique, apparus en cours de traitement chez moins de 2% des patients ayant reçu COMBOGESIC® pendant le traitement à double insu.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Douleur aux oreilles, vertige
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, éructation, bruits gastro-intestinaux anormaux, sécheresse des lèvres
Troubles généraux et réactions au point d'injection	Sueurs froides, phlébite au point de perfusion, œdème périphérique
Infections et infestations	Alvéolite
Investigations	Élévation de la température corporelle
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Raideur articulaire, douleur au cou
Troubles du système nerveux	Rêves anormaux, hallucination
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, épistaxis, douleur oropharyngée, ulcération pharyngée, douleur pharyngolaryngée, rhinorrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose, sueurs nocturnes, prurit, éruption cutanée
Troubles vasculaires	Rougeur, bouffées de chaleur, hypotension

9.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire: Données hématologiques, biologiques et autres

Les études cliniques sur COMBOGESIC® n'ont pas été spécialement conçues pour détecter des valeurs de laboratoire anormales qui pourraient être associées à l'utilisation de l'acétaminophène et de l'ibuprofène au sein d'une association à doses fixes. Les études pharmacocinétiques sur COMBOGESIC® ont montré l'absence de risque d'interaction entre ces médicaments lorsqu'ils sont administrés ensemble.

Les résultats normaux aux analyses hématologiques et biochimiques (y compris celles de la fonction rénale et de la fonction hépatique) ont été surveillés seulement lors d'une étude sur l'ADF à 500/150. Des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration de la première dose de médicaments à l'étude et aux jours 8-10. Les participants à l'étude ont reçu

l'ADF à 500/150 pendant une période de traitement à double insu de 24 heures, puis ils ont reçu l'ADF à 500/150 ou de l'acétaminophène à 500 mg jusqu'à 4 jours pendant la période de traitement en mode ouvert. Par conséquent, les résultats des analyses hématologiques et biochimiques obtenus lors de la visite de suivi des jours 8-10 reflètent le statut d'innocuité chez les patients ayant pris l'ADF à 500/150 ou des doses multiples de comprimés d'acétaminophène (jusqu'à 4 jours) pour le traitement de la douleur postopératoire. Dans l'ensemble, 229 des 300 sujets (76 %) ont demandé l'ADF à 500/150 pour la phase ouverte, et le reste a demandé de l'acétaminophène à 500 mg.

Les paramètres hématologiques, y compris les taux d'hémoglobine (Hb) ont été comparés entre le début et les jours 8-10. Un participant a présenté une augmentation significative du nombre de globules blancs les jours 8-10 en raison d'une infection des voies respiratoires. Les variations observées entre le début et la visite des jours 8-10 sont comparables entre les groupes. Les taux d'Hb ne tendaient pas à diminuer aux jours 8-10. Le Tableau 4 présente un résumé des changements observés par groupe.

La variation des taux d'enzymes hépatiques et de la fonction rénale entre le début et les jours 8-10 a été comparée entre les deux groupes. La variation de la fonction rénale, y compris le taux de créatinine sérique et le taux d'urée, entre le début et les jours 8-10 était négligeable entre les deux groupes de traitement. Le tableau 6 présente un résumé des changements observés par groupe. En tout, sept participants sur les 222 traités par l'ADF à 500/150 ont rapporté 18 épisodes de hausse des taux d'enzymes hépatiques (y compris AST, ALT, ALP et GGT) et des taux de bilirubine sérique. Pour cinq des sujets, la dernière dose a été prise au moins trois jours avant l'évaluation des jours 8-10.

Tableau 4 – Variations dans les résultats des analyses de laboratoire lors d'un essai clinique sur l'ADF à 500/150.

Variation médiane entre le début et le jour 8-10	ADF à 500/150 N = 229	Acétaminophène N = 71
Hématologie		
Hb (g/L)	-1,0	-1,0
Biochimie		
AST (U/L)	0	-1
ALT (U/L)	2	1
ALP (U/L)	2	2
Bilirubine totale (µmol/L)	-1	-1
Bilirubine directe (µmol/L)	0	0

9.5 Effets indésirables observés lors des essais cliniques (pédiatrie)

Sans objet.

9.6 Effets indésirables signalés après la commercialisation

Une association à doses fixes similaire contenant 500 mg d'acétaminophène et 150 mg d'ibuprofène est en vente libre depuis de nombreuses années sur le marché très réglementé de pays où le produit avait été lancé sur le marché, l'Australie et la Nouvelle-Zélande.

Actuellement, plus de 89 millions de comprimés ont été vendus à l'échelle mondiale, dont plus de 15 millions de comprimés dans l'Union européenne; aucun événement imprévu concernant l'innocuité n'a été signalé. Le Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance comporte d'innombrables données publiées par des pays bien réglementés comme l'Australie, la Nouvelle-Zélande, le Royaume-Uni et l'Italie qui effectuent une surveillance proactive de tous les événements indésirables liés aux médicaments.

Environ 1,86 million de patients du Royaume-Uni et d'Italie ont utilisé l'ADF à 500/150, comme plus de 6,08 millions de patients dans le reste du monde (excluant l'Union européenne); peu d'EI ont été rapportés jusqu'ici. Ces données font état de l'utilisation répandue de cette association, y compris dans des circonstances relativement moins réglementées comme la distribution de médicaments dans les pharmacies (Australie, Nouvelle-Zélande, Émirats arabes unis) ou même les épiceries (Nouvelle-Zélande).

Le tableau suivant présente les réactions indésirables fréquentes signalées chez des patients traités par l'acétaminophène ou l'ibuprofène, mais n'ayant pas été observées à la même fréquence lors des essais cliniques sur COMBOGESIC[®], et dont la fréquence était $\geq 1/100$ ou $< 1/10$.

Tableau 5 – Réactions indésirables fréquentes signalées chez les patients prenant de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène (fréquence $\geq 1/100$, $< 1/10$), mais non observées lors des essais cliniques sur COMBOGESIC[®].

Troubles cardiovasculaires	Œdème, rétention liquidienne, rétention liquidienne répondant généralement rapidement à l'arrêt du médicament.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes (pour les médicaments contenant de l'ibuprofène).
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, gêne à l'estomac, flatulence, constipation, léger saignement gastro-intestinal pouvant causer une anémie dans des cas exceptionnels.
Investigations	Hausse du taux d'alanine aminotransférase, et de la gamma-glutamyltransférase, et résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique avec l'acétaminophène. Hausse des taux de créatinine sanguine et d'urée sanguine.
Troubles du système nerveux	Nervosité.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée (y compris le type maculo-papuleux), prurit.

Le Tableau 6 présente les réactions indésirables signalées chez les patients traités par l'acétaminophène ou l'ibuprofène, mais non observées lors des essais cliniques sur COMBOGESIC[®], classées par ordre de fréquence, selon la convention suivante:

Peu fréquentes: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Rares: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Très rares: $< 1/10\ 000$

Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Tableau 6 – Réactions indésirables signalées à une fréquence $< 1/100$ chez les patients prenant de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène, mais non observées lors des essais cliniques sur COMBOGESIC®.

Affections hématologiques et du système lymphatique	<p>Peu fréquentes: baisses de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Bien qu'un lien de causalité n'ait pas été établi, les épisodes hémorragiques (p. ex., épistaxis, ménorragie) ont été rapportés pendant le traitement par le médicament.</p> <p>Très Rares: Des troubles hématopoïétiques (agranulocytose, anémie, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie et thrombopénie, avec ou sans purpura) ont été rapportés après l'utilisation d'ibuprofène, mais n'avaient pas forcément un lien de causalité avec le médicament.</p>
Troubles cardiovasculaires	<p>Fréquents: Œdème, rétention liquidienne, rétention liquidienne répondant généralement rapidement à l'arrêt du médicament.</p> <p>Très Rares: Palpitations; tachycardie; arythmie et autres anomalies du rythme cardiaque ont été rapportées. L'hypertension et l'insuffisance cardiaque ont été rapportées en association avec le traitement par des AINS.</p>
Troubles oculaires	<p>Peu fréquents: L'amblyopie (vision floue et/ou baisse de l'acuité visuelle, scotom et/ou modifications de la perception des couleurs) est apparue, mais elle a généralement disparu après l'arrêt du traitement. Tout patient présentant des troubles visuels doit subir un examen ophtalmologique comprenant des examens des champs visuels centraux.</p>
Affections gastro-intestinales	<p>Peu fréquents: ulcère gastro-duodéal/gastro-intestinal, perforation ou hémorragie gastro-intestinale, avec symptômes de méléna, hématomèse parfois mortelle, en particulier chez les personnes âgées. La stomatite ulcéreuse et l'exacerbation d'une colite ainsi que la maladie de Crohn ont été rapportées après l'administration. Une gastrite et une pancréatite ont été rapportées moins souvent.</p> <p>Très rares: œsophagite, formation de sténoses intestinales à type de diaphragme.</p>
Troubles généraux et réactions au point d'injection	<p>Très rares: Fatigue et malaise.</p>
Troubles hépatobiliaires	<p>Très rares: lésion hépatique, notamment pendant le traitement à long terme, insuffisance hépatique. Dysfonction hépatique, hépatite et jaunisse. Un surdosage d'acétaminophène peut causer une insuffisance hépatique aiguë, une insuffisance hépatique, une nécrose hépatique et des lésions hépatiques.</p>
Affections du système immunitaire	<p>Peu fréquents: D'autres réactions allergiques ont été rapportées, mais un lien de causalité n'a pas été établi: maladie sérique,</p>

	<p>syndrome lupique, vascularite de Henoch-Schönlein, œdème de Quincke.</p> <p>Très rares: Des réactions d'hypersensibilité incluant une éruption cutanée et une sensibilité croisée avec des sympathomimétiques ont été rapportées.</p>
Infections et infestations	<p>Très rares: Une exacerbation des inflammations d'origine infectieuse (p. ex., apparition d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'AINS a été signalée.</p>
Investigations	<p>Peu fréquents: augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, de phosphatase alcaline sanguine et de créatine-phosphokinase sanguine; baisse du taux d'hémoglobine et hausse du nombre de plaquettes.</p> <p>Rare: hausse des concentrations d'acide urique dans le sang.</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p>Peu fréquentes: gynécomastie, réaction d'hypoglycémie.</p> <p>Très rares: En cas d'acidose métabolique, le lien de causalité est incertain puisque plus d'un médicament a été administré. Le cas d'acidose métabolique est survenu après l'ingestion de 75 grammes d'acétaminophène, de 1,95 gramme d'acide acétylsalicylique et d'une petite quantité de produits liquides de nettoyage domestique. Le patient avait également des antécédents de convulsion qui, selon les auteurs, ont pu contribuer à la hausse du taux de lactate évocatrice d'une acidose métabolique.</p> <p>Les effets secondaires métaboliques comprennent l'hypokaliémie. Des effets secondaires métaboliques incluant l'acidose métabolique ont été rapportés après un surdosage massif par l'acétaminophène.</p>
Troubles du système nerveux	<p>Rares: paresthésie, hallucinations, rêve</p> <p>Très rares: stimulation paradoxale, névrite optique, insuffisance psychomotrice, effets extrapyramidaux, tremblements et convulsions.</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p>Peu fréquente: rétention urinaire</p> <p>Rare: lésion des tissus rénaux (nécrose médullaire rénale), en particulier pendant le traitement à long terme.</p> <p>Très rares: diverses formes de néphrotoxicité, y compris la néphrite interstitielle, le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale aiguë et chronique.</p> <p>Les effets indésirables rénaux sont le plus souvent observés après un surdosage, après une consommation abusive à long terme (souvent de multiples analgésiques) ou en association avec une hépatotoxicité liée à l'acétaminophène.</p> <p>La nécrose tubulaire aiguë se produit habituellement conjointement avec une insuffisance hépatique, mais elle a déjà été observée de manière isolée dans de rares cas. Une hausse possible du risque d'hyperméphyromie a été associée à la prise d'acétaminophène à long terme.</p> <p>Une étude cas-témoin de patients atteints d'insuffisance rénale au</p>

	stade terminal a indiqué que la consommation à long terme d'acétaminophène peut significativement augmenter le risque d'insuffisance rénale au stade terminal, en particulier chez les patients prenant une dose supérieure à 1 000 mg par jour.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquente: épaississement des sécrétions des voies respiratoires. Très rares: réactivité respiratoire, y compris: asthme, exacerbation de l'asthme, bronchospasme et dyspnée.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rares: alopecie. Hyperhidrose, purpura et photosensibilité. Dermatoses exfoliatives. Réactions bulleuses incluant l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés. Exceptionnellement, des infections graves de la peau et des complications des tissus mous peuvent se produire pendant une infection par la varicelle.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

Le produit peut interagir avec certains médicaments, entre autres:

- la warfarine, un médicament servant à prévenir les caillots de sang;
- les médicaments servant à traiter l'épilepsie;
- le chloramphénicol, un antibiotique servant à traiter les infections des oreilles et des yeux;
- le probénécide, un médicament servant à traiter la goutte;
- la zidovudine, un médicament servant à traiter l'infection par le VIH (le virus qui cause le sida);
- les médicaments servant à traiter la tuberculose, comme l'isoniazide;
- l'acide acétylsalicylique, des salicylés ou d'autres AINS;
- des médicaments servant à traiter l'hypertension ou d'autres maladies du cœur, les diurétiques.

10.2 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés au Tableau 7 est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les médicaments qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles.

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
IECA, bêtabloquants et diurétiques	T	Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des IECA, des bêtabloquants et des diurétiques.	Il faudrait tenir compte de cette interaction chez les patients prenant des AINS avec des IECA, des bêtabloquants et des diurétiques.

Acide acétylsalicylique (AAS)	T	Lorsque l'ibuprofène est administré avec l'AAS, sa liaison aux protéines diminue, mais l'élimination d'ibuprofène libre n'est pas affectée. Bien que l'AINS soit utilisé avec une faible dose d'AAS à des fins de protection cardiovasculaire, il faut se rappeler que cette association entraîne des réactions indésirables additives.	La signification clinique de cette interaction est inconnue, mais comme c'est le cas des autres AINS, l'administration concomitante d'ibuprofène et d'aspirine est généralement déconseillée à cause du risque d'effets indésirables accrus.
Diurétiques	EC	L'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazidiques chez certains patients.	Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement concomitant par des AINS, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe d'insuffisance rénale (voir Mises en garde et précautions – Fonction rénale) et pour évaluer l'efficacité du diurétique.
Lithium	T	Dans le cadre d'une étude menée auprès de 11 volontaires en bonne santé, l'ibuprofène a entraîné l'augmentation de la concentration plasmatique de lithium et la réduction de la clairance rénale de celui-ci.	La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 %, et la clairance rénale du lithium a diminué de 19% pendant la période d'administration concomitante des médicaments. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Par conséquent, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en association, il faut surveiller étroitement le sujet pour déceler tout signe de toxicité du lithium. (Voir le prospectus des préparations à base de lithium avant d'utiliser un tel traitement concomitant.)
Méthotrexate	EC	Il a été rapporté que les AINS avaient provoqué une inhibition compétitive de	La prudence est recommandée si des AINS sont administrés en concomitance avec du méthotrexate.

		l'accumulation du méthotrexate dans des coupes rénales de lapins. Cela peut indiquer que les AINS sont susceptibles d'augmenter la toxicité du méthotrexate.	
Anticoagulants de type warfarine	EC	L'ibuprofène a modifié de manière significative les temps de prothrombine et différents autres facteurs de la coagulation lorsqu'il a été administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques.	Des hémorragies ont été rapportées lorsque l'ibuprofène et d'autres AINS ont été administrés à des patients prenant des anticoagulants coumariniques; le médecin doit faire preuve de prudence lorsqu'il prescrit l'ibuprofène à des patients prenant des anticoagulants. Les effets de la warfarine et des AINS sur les hémorragies GI sont synergiques, de sorte que les utilisateurs des deux médicaments en concomitance sont exposés à un risque d'hémorragie GI grave supérieur à celui encouru par les utilisateurs de l'un de ces médicaments en monothérapie. Il convient d'évaluer périodiquement le temps de prothrombine lorsque COMBOGESIC [®] est administré en concomitance avec des composés apparentés à la warfarine.
Glucocorticoïdes	EC	La prise simultanée d'un AINS et de glucocorticoïdes par voie orale entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux tels que l'ulcération et les saignements,	surtout chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Légende: É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

10.3 Interactions médicament-aliment

Après l'administration d'une seule dose de trois comprimés de COMBOGESIC[®] avec un petit-déjeuner riche en lipides et en calories, la concentration plasmatique maximale (C_{max})

d'acétaminophène a diminué, mais l'ampleur de son absorption (ASC_T) n'a pas été affectée comparativement à l'administration du médicament à des sujets à jeun. La C_{max} et l' ASC_T de l'ibuprofène sont bioéquivalentes lorsque le médicament est administré à jeun ou avec un repas riche en lipides et en calories. La T_{max} des deux analytes a augmenté après leur administration avec un repas comparativement à leur administration à des sujets à jeun.

10.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

D'après les systèmes analytiques actuels, l'acétaminophène n'a pas d'effets sur les résultats des épreuves de laboratoire. Toutefois, des interactions peuvent se produire avec certaines méthodes d'analyses, comme cela est décrit ci-dessous.

L'acétaminophène peut interférer avec les analyses de laboratoire mesurant le taux sérique d'acide urique au moyen des tests de l'acide phosphotungstique, ou encore avec les tests de la glycémie effectués avec la glucose-oxydase-peroxydase.

Par ailleurs, l'acétaminophène aux doses thérapeutiques peut interférer avec le dosage de l'acide-5-hydroxyindoleacétique (5HIAA), causant ainsi des résultats faussement positifs. Il est possible d'éliminer les résultats faussés en évitant la prise d'acétaminophène plusieurs heures avant et pendant le prélèvement des échantillons d'urine.

10.6 Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir **Mises en garde et précautions**).

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

COMBOGESIC® contient de l'acétaminophène et de l'ibuprofène. L'acétaminophène est un analgésique non opioïde et non salicylé. Bien qu'on ne connaisse pas précisément le site et le mode d'action de l'acétaminophène, il semble que son effet analgésique résulte de la hausse du seuil de la douleur. Il est possible que son action passe par une inhibition de la voie du monoxyde d'azote dont la médiation serait assurée par une variété de récepteurs de neurotransmetteurs, dont le N-méthyl-D-aspartate et la substance P. L'ibuprofène possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action, comme celui d'autres AINS, n'est pas tout à fait élucidé, mais pourrait être lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

11.2 Pharmacodynamie

Les biomarqueurs pharmacodynamiques ne s'appliquent pas à ce produit.

11.3 Pharmacocinétique

Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de COMBOGESIC® administrée à des sujets volontaires a montré l'absence d'interactions médicamenteuses entre l'acétaminophène et l'ibuprofène. L'objectif de l'étude était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques de

différentes doses de COMBOGESIC® prises sous forme d'un, deux ou trois comprimés (traitements A, B et C, respectivement), et de déterminer l'effet des aliments sur le profil pharmacocinétique de COMBOGESIC® pris en trois comprimés (traitement D). En tout, 27 sujets en bonne santé ont terminé l'étude croisée.

La proportionnalité des doses a été déterminée pour les paramètres C_{max} , $ASC_{0 \rightarrow t}$, $ASC_{0 \rightarrow \infty}$ de l'acétaminophène et de l'ibuprofène, d'après les coefficients de corrélation (r), qui étaient tous supérieurs à 0,98. Chacune des valeurs p de la C_{max} de l' $ASC_{0 \rightarrow t}$ et de l' $ASC_{0 \rightarrow \infty}$ était significative au niveau de 5 % pour l'ibuprofène, alors que la signification a été atteinte pour une $ASC_{0 \rightarrow t}$ et une $ASC_{0 \rightarrow \infty}$ au niveau de 5 % pour l'acétaminophène. Dans l'ensemble, ces résultats semblent indiquer la proportionnalité des doses d'acétaminophène et d'ibuprofène. Les valeurs p sont présentées ci-dessous au Tableau 8.

Tableau 8 – Valeurs p obtenues d'après les résultats des études sur la proportionnalité des doses d'ibuprofène et d'acétaminophène obtenus après l'administration d'une seule dose des traitements A (un comprimé à 325/97,5), B (deux comprimés à 650/195) et C (trois comprimés à 975/292,5) à jeun.

Ingrédient	Valeur p
<i>Acétaminophène</i>	
C_{max} ,	0,1215
$ASC_{0 \rightarrow t}$	0,025
$ASC_{0 \rightarrow \infty}$	0,028
<i>Ibuprofène</i>	
C_{max} ,	0,012
$ASC_{0 \rightarrow t}$	0,002
$ASC_{0 \rightarrow \infty}$	0,011

Absorption

L'acétaminophène et l'ibuprofène sont tous deux facilement absorbés dans le tractus gastro-intestinal. Après l'administration d'une seule dose de trois comprimés de COMBOGESIC® à jeun, la C_{max} est apparue environ 0,68 heure et 1,7 heure après l'administration d'acétaminophène et d'ibuprofène, respectivement. L' ASC_T et la C_{max} de l'acétaminophène et de l'ibuprofène ont augmenté de manière proportionnelle après l'administration d'un à trois comprimés de COMBOGESIC® chez des hommes en bonne santé et à jeun.

Effet des aliments

Après l'administration de trois comprimés de COMBOGESIC® à 27 hommes en bonne santé ayant pris un repas riche en lipides et en calories, le délai avant la C_{max} était de 1,14 heure et 1,44 heure pour l'acétaminophène et l'ibuprofène, respectivement. Comparativement à l'administration d'acétaminophène à jeun, la diminution de la C_{max} était significative (27%), ce qui n'était pas le cas de l' ASC_T . La C_{max} et l' ASC_T de l'ibuprofène étaient équivalentes chez les sujets à jeun et les sujets ayant pris un repas riche en lipides et en calories. L'effet observé des aliments sur la pharmacocinétique de COMBOGESIC® n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique; COMBOGESIC® peut donc être administré avec ou sans nourriture. Lors d'essais cliniques de phase III, COMBOGESIC® a été administré sans égard à la nourriture. Il est recommandé de prendre COMBOGESIC® avec des aliments ou du lait en cas de maux de ventre (voir **Posologie et administration**).

Distribution: L'acétaminophène semble être largement distribué dans la plupart des tissus de l'organisme, sauf dans le tissu adipeux. Son volume apparent de distribution avoisine 0,9 litre/kg. Une fraction relativement faible de l'acétaminophène (environ 20%) se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme: L'acétaminophène est métabolisé principalement dans le foie suivant une cinétique d'ordre 1; les trois principales voies métaboliques sont:

a) la glucuroconjugaison

b) la sulfoconjugaison

c) l'oxydation par le système enzymatique du cytochrome P450 (oxydases à fonction multiple), menant à la formation d'un métabolite intermédiaire réactif, qui se conjugue au glutathion et est encore métabolisé par conjugaison avec la cystéine et l'acide mercapturique. La principale isoenzyme mise à contribution semble être le CYP2E1; le CYP1A2 et le CYP3A4 sont des voies métaboliques complémentaires.

Chez les adultes, la plus grande partie de l'acétaminophène se conjugue à l'acide glucuronique et, à un degré moindre, au sulfate. Ces métabolites dérivés du glucuronide, du sulfate et du glutathion sont dépourvus d'activité biologique. Chez les prématurés, les nouveau-nés et les nourrissons, le métabolite sulfoconjugué prédomine.

L'ibuprofène est rapidement métabolisé et éliminé dans l'urine. L'élimination de l'ibuprofène est presque complète 24 heures après la prise de la dernière dose. Sa demi-vie sérique est de 1,8 à 2,0 heures.

Les voies métaboliques de l'acétaminophène et de l'ibuprofène étant distinctes, il ne devrait y avoir aucune interaction médicamenteuse modifiant le métabolisme de l'un ou l'autre de ces médicaments. Une étude visant précisément à évaluer cette possibilité à partir d'enzymes hépatiques humaines n'a pas montré de risque d'interaction médicamenteuse sur les voies métaboliques.

Lors d'une autre étude, l'effet de l'ibuprofène sur le métabolisme oxydatif de l'acétaminophène a été évalué auprès de volontaires en bonne santé à jeun. Les résultats de l'étude ont indiqué que l'ibuprofène n'a pas modifié la quantité d'acétaminophène soumise au métabolisme oxydatif puisque les quantités d'acétaminophène et de ses métabolites (conjugués glutathion, acide mercapturique, cystéine, glucuronide et sulfate de l'acétaminophène) étaient similaires lorsque l'acétaminophène était administré seul ou en association avec l'ibuprofène. Cette étude montre l'absence de tout risque hépatique excédentaire lié au métabolite hépatotoxique N-acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) de l'acétaminophène administré en association avec l'ibuprofène.

Élimination: La demi-vie de l'acétaminophène est de deux à trois heures chez les adultes. Elle est un peu plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les sujets atteints de cirrhose. L'acétaminophène est éliminé principalement par formation d'un glucuroconjugué et d'un sulfoconjugué de façon proportionnelle à la dose. Moins de 9% de la dose d'acétaminophène est éliminée sous forme intacte dans l'urine.

La demi-vie d'élimination de l'ibuprofène est comprise entre 1,9 et 2,2 heures. Des études ont montré qu'après la prise d'ibuprofène, 45% à 79% de la dose se retrouvait dans l'urine dans les 24 heures suivantes sous forme de métabolite A (25%), d'acide (+)-2-[p-(2hydroxyméthylpropyl)phényl]propionique et de métabolite B (37%), acide (+)-2-[p-(2carboxypropyl)phényl]propionique; les pourcentages d'ibuprofène libre et d'ibuprofène conjugué étaient d'environ 1% et 14%, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie: La pharmacocinétique de COMBOGESIC® n'a pas été étudiée chez les personnes de moins de 18 ans.

Grossesse et allaitement: La pharmacocinétique de COMBOGESIC® n'a pas été étudiée pendant la grossesse.

Insuffisance hépatique: La pharmacocinétique et la tolérabilité de COMBOGESIC® n'ont pas fait l'objet d'études chez des sujets présentant une dysfonction hépatique. Étant donné que l'acétaminophène est fortement métabolisé par le foie, l'emploi de COMBOGESIC® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale: La pharmacocinétique de COMBOGESIC® chez les sujets atteints d'insuffisance rénale n'a pas été étudiée. Bien que le risque de toxicité à l'acétaminophène soit minime chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, l'ibuprofène est principalement éliminé dans l'urine; une insuffisance rénale peut donc entraîner son accumulation dans l'organisme. L'utilisation de COMBOGESIC® n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le produit dans son emballage-coque d'origine afin de le protéger de la lumière.

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

Conserver à la température ambiante (15 à 30°C).

13 INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Sans objet.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse (acétaminophène)

Dénomination commune: Acétaminophène

Nom chimique:

- N-(4-hydroxyphényl)-acétamide
- p-Hydroxyacétanilide
- p-Acétamidophénol
- N-acétyl-p-aminophénol

Formule et masse moléculaires:

$C_8H_9NO_2$

151,16

Formule développée:

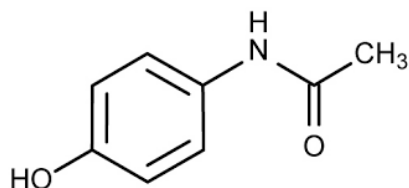


Figure 1 – Structure de l'acétaminophène

Propriétés physicochimiques:

Aspect: poudre cristalline, inodore et blanche au goût légèrement amer.

Solubilité: soluble dans l'eau bouillante et l'hydroxyde de sodium 1N, très soluble dans l'alcool.

Chiralité: l'acétaminophène ne possède aucun centre chiral.

Max. UV (pH 13) à 250 nm

Polymorphisme: L'acétaminophène présente un polymorphisme.

Composition élémentaire:

C 63,56 %

H 6,00 %

N 9,27 %

O 21,17 %

Valeurs de pKa: Faible acide organique à une valeur de 9,5.

Substance médicamenteuse (ibuprofène)

Dénomination commune: Ibuprofène

Nom chimique:

- acide α -méthyl-4-(2-méthylpropyl)-benzène acétique
- acide p-isobutylhydratropique
- acide 2-(4-isobutylphényl)-propionique

Formule et masse moléculaires:

C₁₃H₁₈O₂
206,28

Formule développée:

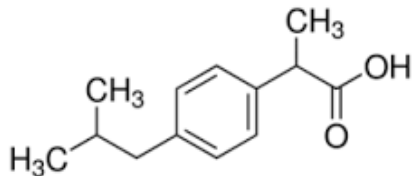


Figure 2: Structure de l'ibuprofène

Propriétés physicochimiques:

Aspect: poudre cristalline fine de couleur blanche à blanc cassé ayant une légère odeur caractéristique.

Solubilité: pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, le méthanol, l'acétone et le chloroforme, légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion: 75,0 °C – 78,0 °C

Stéréo-isomérisie: se présente sous forme d'un mélange racémique d'isomères R et S.

Polymorphisme: Aucun.

15 ESSAIS CLINIQUES

Cette section est un résumé des études sur l'efficacité commandées par AFT Pharmaceuticals. Dans l'ensemble, une association à doses fixes d'acétaminophène à 325 mg et d'ibuprofène à 97,5 mg (ADF à 325/97,5) s'est avérée plus efficace que l'un de ces deux médicaments utilisés en monothérapie. Ce résultat a été corroboré par ceux d'études sur une association à doses fixes d'acétaminophène à 500 mg et d'ibuprofène à 150 mg (ADF à 500/150) renfermant le même ratio (3.3:1) d'acétaminophène et d'ibuprofène et portant sur une même dose quotidienne cumulative que celle d'une ADF à 325/97,5 (97,5 %). Les analyses des données regroupées issues de plusieurs études sur l'administration de doses uniques et de doses multiples ont également montré sans équivoque l'efficacité analgésique supérieure de l'association par rapport à des doses comparables des deux composantes individuelles et d'une série d'autres doses. Enfin, les données issues de publications étayaient l'hypothèse selon laquelle l'administration combinée d'acétaminophène et d'ibuprofène à des doses recommandées en vente libre était plus efficace que l'utilisation de l'un des ingrédients individuellement.

15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 9 – Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur la prise en charge à court terme de la douleur aiguë légère à modérée.

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen	Sexe (n)
Étude pivot sur l'efficacité de l'ADF 325/97,5 (AFT-M X-6)	Essai avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Trois comprimés d'ADF à 325/97,5 (acétaminophène à 325 mg + ibuprofène à 97,5 mg), d'acétaminophène à 325 mg, d'ibuprofène à 97,5 mg ou de placebo par voie orale toutes les six heures Durée allant jusqu'à 48 heures après l'administration de la première dose du médicament à l'étude.	408 (placebo 75, ADF à 325/97,5 110, acétaminophène 111, ibuprofène 112)	25	Homme: 133 Femme: 275
Études justificatives sur l'ADF à 500/150					
AFT-MX-1 Efficacité clinique et innocuité dans un modèle de la douleur aiguë	Répartition au hasard au témoin actif	Comprimé, acétaminophène à 500 mg + ibuprofène à 150 mg, par voie orale toutes les six heures Durée allant jusqu'à 48 heures après l'administration de la première dose du médicament à l'étude.	122 (acétaminophène 43, ibuprofène 39, association 40)	24	Homme: 41 Femme: 81
AFT-MX-3	Double insu, contrôle par placebo, répartition aléatoire, groupes parallèles	<ul style="list-style-type: none"> • Dose complète (acétaminophène à 500 mg + ibuprofène à 150 mg), c.-à-d. 2 comprimés pris par voie orale toutes les 6 heures • La moitié de la dose (acétaminophène à 250 mg + ibuprofène à 75 mg), c.-à-d. 2 comprimés pris par voie orale toutes les 6 heures • Un quart de la dose (acétaminophène à 	159 (Dose complète 30, demi-dose 34, quart de dose 46, placebo 49)	24	Homme: 69 Femme: 90

		125 mg + ibuprofène à 37,5 mg), c.-à-d. 2 comprimés pris par voie orale toutes les 6 heures			
AFT-MX-6E	Double insu, contrôle par placebo, répartition aléatoire, groupes parallèles	Administration par voie orale toutes les 6 heures jusqu'à 24 heures de 2 comprimés: <ul style="list-style-type: none"> • D'acétaminophène à 500 mg (total de 1 000 mg) • D'ibuprofène à 150 mg (total de 300 mg) • De Combogesic® (total de 1 000 mg d'acétaminophène + 300 mg d'ibuprofène) • placebo • D'une association de 500 mg d'acétaminophène + 150 mg d'ibuprofène, 2 comprimés par voie orale • De Panadol® (500 mg), 2 comprimés par voie orale Durée de 24 heures	300 (placebo 75, association 77, acétaminophène 73, ibuprofène 75)	46	Homme: 185 Femme: 115

Étude pivot de phase III sur l'efficacité de l'ADF à 325/97,5 (AFT-MX-6)

Les populations des 4 groupes de traitement de l'étude AFT-MX-6 étaient comparables pour ce qui était des données démographiques, comme le montre le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 – Données démographiques de la population en ITT, selon l'âge, le poids, l'ethnicité et le sexe.

	Ibuprofène 97,5 mg N = 112	ADF à 325/97,5 N = 110	Acétaminophène à 325 mg N = 111	Placebo N = 75
<i>Âge</i>				
<i>Moyenne</i>	24,4	26,1	26,1	24,9
<i>É.-T.</i>	6,7	7,9	7,8	6,4

<i>Poids</i>				
<i>Moyenne</i>	71,7	72,1	72,2	73,8
<i>É.-T.</i>	13,5	13,9	13,4	15,4
<i>Origine ethnique</i>				
<i>Caucasien</i>	91 (81%)	96 (87%)	98 (88%)	60 (80%)
<i>Natif d'une île du Pacifique</i>	1	1	0	1
<i>Maori</i>	4	5	0	2
<i>Autre</i>	21	11	16	15
<i>Sexe</i>				
<i>Homme</i>	30 (27%)	41 (37%)	35 (32%)	27 (36%)
<i>Femme</i>	82	69	76	48

15.2 Résultats de l'étude

Tableau 11 – Principaux critères d'évaluation des études AFT-MX-6, AFT-MX-1, AFT-MX-6E et AFT-MX-3.

Étude	Critère d'évaluation principal	Résultats
AFT-MX-6	Somme des variations d'intensité de la douleur (SVID) corrigée en fonction du temps entre le début de l'étude et après une période de 48 heures – calculée à partir de l'aire sous la courbe des variations d'intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogue (ÉVA) de 100 mm par rapport au début de l'étude. (SVID ₄₈ corrigée en fonction du temps)	L'association était supérieure à tous les agents de comparaison pour ce qui était du principal critère d'évaluation. Remarque: La dose était comparable à l'association 500/150, car elle représentait 97,5% de la dose totale, c.-à-d., 1 000 mg vs 975 mg d'acétaminophène et 300 mg vs 292,5 mg d'ibuprofène. La bioéquivalence a été démontrée lors des études sur la bioéquivalence entre l'ADF à 500/150 et l'ADF à 325/97,5*.
AFT-MX-1	Aire sous la courbe sur 48 heures, corrigée en fonction du temps, de la douleur évaluée par une ÉVA au repos et pendant une activité (ASC au repos corrigée en fonction du temps, ASC pendant une activité corrigée en fonction du temps)	L'association était supérieure aux monothérapies pour ce qui était du principal critère d'évaluation.
AFT-MX-6E	SVID ₂₄ corrigée en fonction du temps	L'association était supérieure au placebo pour ce qui était du principal critère d'évaluation. Les monothérapies n'étaient pas supérieures au placebo

		pour ce qui était du principal critère d'évaluation.
AFT-MX-3	SVID ₂₄ corrigée en fonction du temps	L'effet fixe du traitement a été testé quant à ce critère d'évaluation dans le modèle linéaire général; il était très significatif (p = 0,002). Quant au principal critère d'évaluation, toutes les doses de l'association [y compris la dose faisant l'objet de la demande, de 1-2 comprimés] étaient supérieures au placebo.

* Les deux préparations (ADF à 500/150 et ADF à 325/97,5) étaient bioéquivalentes quant à tous les paramètres (C_{max} , $ASC_{0 \rightarrow t}$ et $ASC_{0 \rightarrow \infty}$) chez les sujets à jeun ou non, à l'exception de la C_{max} de l'acétaminophène qui n'était bioéquivalente que chez les sujets non à jeun. La C_{max} de l'acétaminophène était plus élevée (19%) chez les sujets à jeun ayant pris la préparation d'ADF à 325/97,5 par rapport à l'ADF à 500/150, mais cette différence n'a pas été considérée comme pertinente sur le plan clinique.

Étude pivot sur l'efficacité de l'ADF à 325/97,5 (AFT-MX-6)

Analyse du principal critère d'évaluation de l'efficacité

Les données de 408 participants ont servi à l'analyse en ITT des SVID corrigées en fonction du temps, dérivées des scores d'intensité de la douleur mesurés selon une ÉVA jusqu'à 48 heures après la prise de la première dose du médicament à l'étude. Tous les 408 sujets ont reçu la première dose de médicament à l'étude et ont passé au moins deux évaluations du score de la douleur sur une ÉVA après la prise de la première dose de médicament à l'étude, ce qui a permis de calculer le principal critère d'évaluation.

Tableau 12 et Figure 3 présentent un résumé des moyennes des SVID corrigées en fonction du temps, calculées à partir des scores d'intensité de la douleur évalués sur une ÉVA par groupe de traitement. Les données de tous les sujets ont servi à l'analyse de ce principal critère d'évaluation. Si un médicament de secours était pris (oxycodone à 5-10 mg toutes les 4-6 heures au besoin), la valeur du score de l'ÉVA mesurée avant la prise du médicament de secours était reportée 6 heures plus tard pour assurer que l'effet additif de l'analgésique de secours ne soit pas inclus dans l'analyse (un intervalle de temps de 6 heures suffit pour que l'effet analgésique du médicament de secours s'épuise).

Chez les sujets ayant abandonné l'étude et arrêté de mesurer les scores d'intensité de la douleur sur une ÉVA dans les 12 premières heures, la SVID corrigée en fonction du temps a été estimée par une méthode à imputations multiples qui intégrait une estimation par régression multiple à partir des mesures effectuées avant l'abandon de l'étude des critères suivants: résultat, âge, sexe, strate et nombre de molaires extraites.

Chez les sujets pour lesquels il manquait certaines données, la SVID a été calculée à partir de scores d'ÉVA interpolés à des points intermédiaires. Une comparaison par paires a été effectuée entre l'ADF à 325/97,5 et chacun des trois autres groupes à l'étude aux fins de la comparaison du paramètre de l'efficacité.

L'analyse de la SVID corrigée en fonction du temps de 0 à 48 heures indiquait que l'ADF à 325/97,5 (moyenne = 31,48, E.-T. = 1,93) procurait un soulagement plus efficace de la douleur que le placebo (moyenne = 13,94, E.-T. = 2,27), l'acétaminophène (moyenne = 17,46, E.-

T. = 1,89) ou l'ibuprofène (22,70, E.-T. = 1,91), et ce, à un haut niveau de signification statistique ($p < 0,001$).

Tableau 12 – Résumé des SVID corrigées en fonction du temps selon le groupe de l'étude (report en avant du score de la douleur mesuré sur une ÉVA avant la prise du médicament de secours, sur les 6 heures suivantes).

	ADF à 325/97,5 N = 110	Acétaminophène à 325 mg N = 112	Ibuprofène 97,5 mg N = 111	Placebo N = 75
Moyenne	31,48	17,46	22,7	13,94
E.-T.	1,93	1,89	1,91	2,27
IC à 95 %	27,71 – 35,26	13,75 – 21,17	18,96 – 26,43	9,5 – 18,38
Valeur <i>p</i> vs ADF à 325/97,5	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001

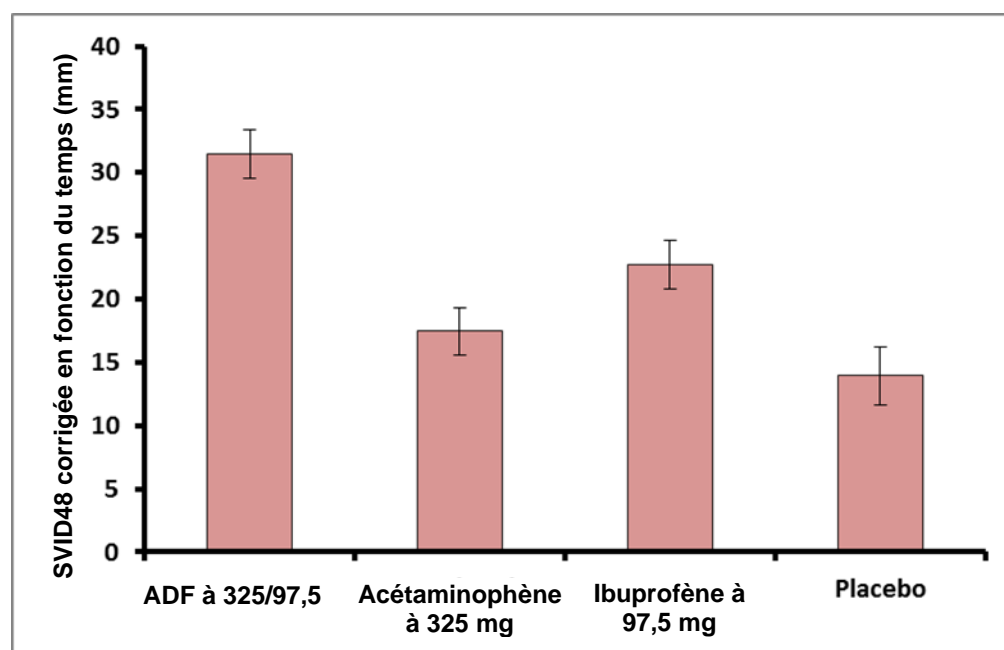


Figure 3 – Moyenne (avec barres d'erreur-type) des SVID₄₈ corrigées en fonction du temps, selon le groupe de traitement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

16.1 Toxicologie générale

Les effets indésirables de l'ibuprofène et de l'acétaminophène ont fait l'objet de nombreuses études. Les principales toxicités associées à l'ibuprofène affectent le tractus GI (irritation et saignement) et les reins (néphrite interstitielle, nécrose médullaire rénale) chez toutes les espèces. La principale toxicité associée à l'acétaminophène affecte le foie (nécrose

hépatocellulaire). Pour chacune de ces toxicités, toute indication d'une interaction toxicologique a été recherchée dans toutes les publications disponibles. AFT Pharmaceuticals a également commandité deux études de toxicité de l'association médicamenteuse chez le rat:

- Une étude sur une dose unique visait à évaluer et à comparer la toxicité aiguë de doses orales d'ibuprofène et d'acétaminophène administrés seuls ou en association.
- Une étude de 7 jours visant à évaluer et à comparer les effets GI et rénaux de doses orales quotidiennes d'ibuprofène et d'acétaminophène administrés seuls ou en association.

16.1.1 Toxicité aiguë

AFT Pharmaceuticals a commandé une étude de toxicité d'une dose unique conforme aux BPL, menée chez le rat et visant à évaluer la toxicité aiguë de l'ibuprofène et de l'acétaminophène administrés conjointement à un ratio correspondant à celui de l'ADF à 325/97,5, ainsi qu'à comparer les résultats obtenus avec chaque médicament pris individuellement à la même dose. Pour atteindre ces objectifs, l'étude a été menée en deux phases: phase de la dose maximale tolérée (DMT) et phase de toxicité aiguë.

Au cours de la phase de la DMT, des groupes de 6 rats (3/sexe) ont reçu des doses orales uniques d'acétaminophène à 1 000 mg/kg ou d'ibuprofène à 500 mg/kg; ils ont été mis sous observation pendant 6 jours au cours desquels on notait les signes cliniques de toxicité et les changements de poids corporel; ils ont ensuite été euthanasiés et leur nécropsie a permis de relever des observations de l'examen macroscopique pathologique. Les rats ont toléré des doses orales uniques d'acétaminophène à 1 000 mg/kg et seuls quelques cas ont présenté des signes cliniques transitoires mineurs qui se sont résolus en deux jours; par conséquent, cette dose a été considérée comme la dose unique maximale tolérée. Les rats ont également toléré des doses orales uniques d'ibuprofène à 500 mg/kg, mais ils ont présenté des signes cliniques de mauvaise santé et des signes circonstanciels de saignement (pâleur, déshydratation) plusieurs jours après l'administration. Bien que tous les effets aient disparu au plus tard le 6^e jour après l'administration, et compte tenu de l'absence d'observations à l'examen macroscopique pathologique 7 jours après l'administration, la dose de 500 mg/kg a été considérée comme légèrement supérieure à la dose unique maximale tolérée.

Au cours de la phase de toxicité aiguë, des groupes de 10 rats (5/sexe) ont reçu une seule dose d'ibuprofène à la DMT (300 mg/kg), d'acétaminophène à la DMT (1 000 mg/kg) ou les deux médicaments en association aux mêmes doses (c'est-à-dire à un rapport ibuprofène/acétaminophène de 1 à 3,3). Les rats ont été observés pendant 7 jours à la recherche de signes cliniques de toxicité et de changements de poids corporel; ils ont ensuite été euthanasiés et soumis à une nécropsie. À la nécropsie, les observations de l'examen macroscopique pathologique ont été notées. La dose d'acétaminophène était la « dose limite » recommandée par les lignes directrices M3 de l'ICH (R2). La dose d'ibuprofène, établie de manière à équivaloir au rapport ibuprofène/acétaminophène de Combogesic[®], avoisinait la dose unique maximale tolérée.

En résumé, les seuls effets de l'administration concomitante de doses uniques par voie orale d'acétaminophène et d'ibuprofène à un ratio concordant avec celui de Combogesic[®] étaient la fréquence accrue des taches sur la tête comparativement à l'administration de l'un de ces médicaments individuellement, et un rétablissement plus lent de la perte pondérale transitoire liée à l'acétaminophène.

16.1.2 Toxicité de doses répétées

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer les effets GI et rénaux de l'administration concomitante de doses quotidiennes orales d'ibuprofène et d'acétaminophène à des rats pendant sept jours selon un ratio concordant avec celui de l'ADF à 325/97,5 (c.-à-d., un ratio d'ibuprofène/acétaminophène de 1:3,3) et de comparer ces effets avec ceux de l'administration de chacun de ces médicaments individuellement.

Pour atteindre cet objectif, des groupes de 10 rates ont reçu par gavage oral des doses quotidiennes d'excipients (carboxyméthylcellulose à 0,5%/Tween 80 à 0,1% dans l'eau), d'ibuprofène à 24 mg/kg/jour, d'acétaminophène à 80 mg/kg/jour, ou l'ibuprofène associé à l'acétaminophène (à 24 et 80 mg/kg/jour, respectivement) pendant sept jours consécutifs; les rates ont ensuite été euthanasiées et la nécropsie a été réalisée le lendemain de l'administration de la dernière dose. Cette étude portait sur des rates, car ces femelles sont moins susceptibles que les mâles de présenter une néphropathie évolutive chronique (NÉC), qui est une maladie dégénérative spontanée liée à l'âge unique au rat, et pouvant interférer avec la possibilité de déceler des différences quant aux effets toxiques rénaux (Hard *et al.*, 2009). Les doses utilisées dans cette étude (24 mg/kg d'ibuprofène et 80 mg/kg d'acétaminophène) correspondent à peu près aux doses qu'un patient de 60 kg recevrait en prenant une ADF à 325/97,5 à raison de la dose maximale recommandée de 2 comprimés 4 fois par jour (20 mg/kg d'ibuprofène et 67 mg/kg d'acétaminophène).

En contexte réel, les rats ont été observés deux fois par jour aux fins des évaluations suivantes : signes cliniques de toxicité, changements du poids corporel, consommation alimentaire, hématologie, biochimie clinique et paramètres d'analyse urinaire. À la nécropsie, les observations de l'examen macroscopique pathologique ont été notées. De plus, l'estomac, le duodénum et les reins ont été ouverts aux fins de l'examen à la recherche d'anomalies sous un microscope à dissection à grossissement de quatre fois. Après cet examen, ces organes ont été placés dans de la formaline tamponnée neutre à 10 %, traités et examinés en photomicroscopie à la recherche d'observations histopathologiques.

Les rates ont toléré des doses quotidiennes orales d'ibuprofène et d'acétaminophène pendant sept jours, seules ou en association, suivant un ratio correspondant à une ADF à 325/97,5, sans présenter de signe de toxicité GI; plus précisément, aucun lien entre les résultats histopathologiques et les médicaments n'a été observé dans l'estomac ou le duodénum, quel que soit le groupe. Les seules observations possiblement liées à l'un des médicaments concernaient de légères différences dans certains paramètres hématologiques relativement à un seul médicament ou aux deux pris individuellement, et à l'association de ces médicaments. Aucune différence dans les paramètres hématologiques n'était suffisamment importante pour être considérée comme indésirable.

Ces résultats n'ont pas indiqué d'augmentation du risque de toxicité GI liée à l'administration conjointe d'acétaminophène et d'ibuprofène à des rats selon un ratio concordant avec une ADF à 325/97,5 (c.-à-d., un ratio d'ibuprofène/acétaminophène de 1:3,3) et à des doses approximativement équivalentes à celles que des patients recevraient en prenant une ADF à 325/97,5 à raison de la dose maximale recommandée.

16.2 Carcinogénèse, mutagenèse et troubles de la reproduction

Des études visant à évaluer les effets possibles de COMBOGESIC® sur la cancérogénicité, la mutagenèse ou les troubles de la reproduction n'ont pas été réalisées.

16.2.1 Carcinogénèse

Des études chez l'animal visant à évaluer le risque cancérigène à long terme de l'ibuprofène n'ont pas été effectuées.

Des études de longue durée ont été menées chez la souris et le rat par le National Toxicology Program afin d'évaluer le risque cancérigène de l'acétaminophène. Lors d'études alimentaires d'une durée de deux ans, des rats F344/N et des souris B6C3F1 ont reçu une alimentation contenant jusqu'à 6 000 ppm d'acétaminophène. Des signes équivoques d'activité cancérigène, d'après la fréquence accrue des cas de leucémie à cellules mononucléées, ont été observés chez les rats ayant reçu une dose de 1,2 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain (DQMH) qui est de 2,6 grammes/jour, d'après la comparaison des surfaces corporelles. En revanche, aucun signe d'activité cancérigène n'a été observé chez les rats mâles (1,1 fois) ou les souris mâles (1,9-2,2 fois la DQMH) d'après la comparaison des surfaces corporelles.

16.2.2 Mutagenèse

Lors d'études publiées, l'ibuprofène n'a pas eu d'effets mutagènes pendant le test de mutation inverse bactérienne *in vitro* (test d'Ames).

L'acétaminophène n'a pas eu d'effets mutagènes pendant le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Avec l'acétaminophène, on a toutefois observé un résultat positif au test de l'induction d'échange de chromatides sœurs et au test des aberrations chromosomiques *in vitro* effectué sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois. Dans les publications, il a été rapporté que l'acétaminophène avait un effet clastogène lorsqu'il était administré à 1 500 mg/kg/jour au modèle de rat (3,6 fois la DQMH, d'après la comparaison des surfaces corporelles). Toutefois, aucun effet clastogène n'a été noté avec la dose de 750 mg/kg/jour (2,8 fois la DQMH, d'après la comparaison des surfaces corporelles), ce qui indique que l'effet apparaît à un certain seuil.

16.2.3 Troubles de la reproduction

Dans une étude publiée, l'administration alimentaire d'ibuprofène à des rats mâles et femelles 8 semaines avant et pendant l'accouplement, à des doses de 20 mg/kg (0,06 fois la DQMH d'après la comparaison des surfaces corporelles), n'a pas eu d'effet sur la fertilité des mâles ou des femelles ou sur la taille des portées.

Dans d'autres études, des souris adultes ont reçu de l'ibuprofène par voie intrapéritonéale à une dose de 5,6 mg/kg/jour (0,0085 fois la DQMH d'après la comparaison des surfaces corporelles); ces études ont duré 35 ou 60 jours chez les mâles, et 35 jours chez les femelles. Aucun effet n'a été rapporté quant à la motilité des spermatozoïdes ou à la viabilité des mâles, mais une ovulation moindre a été rapportée chez les femelles.

Lors d'études sur l'acétaminophène menées par le National Toxicology Program, les évaluations de la fertilité ont été réalisées chez des souris Swiss dans le cadre d'une étude d'accouplement continu. Aucun effet sur les paramètres de la fertilité n'a été observé chez les souris ayant consommé jusqu'à 1,7 fois la DQMH d'acétaminophène, d'après la comparaison des surfaces corporelles. Bien qu'aucun effet n'ait été observé sur la motilité des spermatozoïdes ou la densité des spermatozoïdes dans l'épididyme, on a noté une hausse significative du pourcentage de spermatozoïdes anormaux chez les souris ayant consommé

1,7 fois la DQMH (d'après la comparaison des surfaces corporelles); on a également noté, à cette dose, une réduction du nombre de paires d'accouplements produisant une cinquième portée, ce qui indique le risque de toxicité cumulative après l'administration à long terme d'acétaminophène à une dose avoisinant la limite supérieure de la posologie quotidienne.

Des études publiées portant sur des rongeurs font état des résultats suivants lorsque l'acétaminophène est administré par voie orale à des animaux mâles à des doses de 1,2 fois la DQMH ou plus (d'après la comparaison des surfaces corporelles): diminution du poids testiculaire, diminution de la spermatogenèse, diminution de la fertilité et diminution des sites d'implantation chez les femelles ayant reçu les mêmes doses. Ces effets semblent augmenter avec la durée du traitement. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**COMBOGESIC®
Acétaminophène 325 mg/Ibuprofène 97,5 mg comprimés**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre COMBOGESIC® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur COMBOGESIC® sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Si vous présentez ou avez déjà présenté l'un des états énumérés ci-dessous, consultez votre professionnel de la santé afin de discuter d'autres options de traitement que COMBOGESIC®:

- Crise cardiaque ou angine
- Accident vasculaire cérébral ou mini-accident vasculaire cérébral
- Perte de la vue
- Grossesse en cours (moins de 28 semaines)
- Insuffisance cardiaque congestive

COMBOGESIC® peut être associé à un risque accru de manifestations cardiovasculaires thrombotiques graves, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral susceptibles de causer la mort.

COMBOGESIC® est contre-indiqué pour traiter la douleur au cours de la période entourant un pontage aorto-coronarien.

Avertissement - saignement gastrique: Ce produit peut causer des saignements d'estomac. Les symptômes peuvent comprendre perte de connaissance, vomissements de sang, selles sanglantes ou noires. Le risque de saignement d'estomac est plus élevé si vous:

- êtes âgé de 60 ans ou plus
- avez eu des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignements
- prenez un anticoagulant ou des stéroïdes
- prenez ce produit avec d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène, ou des anti-inflammatoires sur ordonnance
- prenez 3 boissons alcoolisées ou plus par jour en utilisant ce produit.

Avertissement - foie: COMBOGESIC® contient de l'acétaminophène, une substance qui a été associée à des cas d'insuffisance hépatique aiguë ayant parfois nécessité une greffe du foie ou entraîné le décès du patient. La plupart des cas de lésions hépatiques sont associés à la prise d'acétaminophène à des doses supérieures à 4000 mg par jour. Des lésions hépatiques graves ou possiblement mortelles peuvent survenir si vous prenez votre médicament:

- à une dose supérieure à celle qui est recommandée sur une période de 24 heures
- avec d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène
- alors que vous buvez trois verres ou plus de boissons alcoolisées chaque jour.

Les symptômes d'une lésion hépatique peuvent comprendre les suivants
jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, nausées (maux de cœur), vomissements, douleur à l'estomac, fatigue inhabituelle ou perte d'appétit.

Alerte aux allergies: L'acétaminophène peut provoquer de graves réactions de la peau. Les symptômes suivants peuvent alors se manifester orougeur, cloques ou eruption. Si l'un des symptômes mentionnés ci-dessus se produit, cessez de prendre le médicament et communiquez sans tarder avec un médecin.

Pourquoi utilise-t-on COMBOGESIC®?

COMBOGESIC® (Acétaminophène/Ibuprofène) est indiqué pour:

- le soulagement à court terme de la douleur aiguë légère ou modérée
- le soulagement de la fièvre.

Comment COMBOGESIC® agit-il?

COMBOGESIC® contient de l'acétaminophène et de l'ibuprofène.

L'acétaminophène empêche les signaux de la douleur de parvenir au cerveau. Il réduit aussi la fièvre par l'action qu'il exerce dans le cerveau.

L'ibuprofène appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il soulage la douleur et réduit l'inflammation (enflure, rougeur ou endolorissement).

Quels sont les ingrédients de COMBOGESIC®?

Ingrédients médicinaux: acétaminophène et ibuprofène.

Ingrédients non médicinaux: croscarmellose sodique, amidon de maïs, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, enrobage Opadry white OYLS 58900 (contenant hypromellose, monohydrate de lactose, macrogol, citrate de sodium dihydraté, dioxyde de titane), amidon pré-gélatinisé, talc.

Sous quelles formes se présente COMBOGESIC®?

Comprimés pelliculés d'acétaminophène à 325 mg et d'ibuprofène à 97,5 mg.

COMBOGESIC® ne doit pas être utilisé si:

- vous prévoyez ou avez récemment subi un pontage du cœur
- vous souffrez de troubles cardiaques, y compris l'insuffisance cardiaque, ou d'angine (douleur à la poitrine), ou vous avez déjà eu une crise cardiaque, un pontage, une artériopathie périphérique (mauvaise circulation dans les jambes ou les pieds en raison du rétrécissement ou de l'obstruction des artères) ou n'importe quel type d'accident vasculaire cérébral (y compris un « mini-accident vasculaire cérébral » ou un accident ischémique transitoire).
- vous en êtes au troisième trimestre de votre grossesse (après 28 semaines)
- vous êtes allergique à quelque médicament que ce soit contenant de l'acétaminophène, à l'ibuprofène, à l'un ou l'autre des ingrédients énumérés ci-dessus, à l'acide acétylsalicylique (AAS ou aspirine) ou à tout autre AINS
- vous avez déjà souffert d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS

- vous avez une maladie auto-immune telle que le lupus érythémateux ou d'autres troubles du tissu conjonctif
- vous saignez de l'estomac ou des intestins (actif)
- vous avez des saignements au cerveau ou d'autres troubles de la coagulation
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin (Maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- vous avez une maladie du foie (active ou grave)
- vous avez une maladie rénale (grave ou qui s'aggrave)
- votre taux de potassium dans le sang est élevé
- vous avez moins de 18 ans
- vous buvez régulièrement de grandes quantités d'alcool
- vous présentez des troubles touchant la production des globules sanguins.

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre COMBOGESIC®. Parlez de vos problèmes de santé ou de vos problèmes de santé, y compris si vous:

- avez une maladie du foie, l'hépatite, une maladie du rein ou de la difficulté à uriner
- êtes allergique à l'acétaminophène, à l'ibuprofène ou à d'autres AINS
- êtes un utilisateur de drogue
- essayez de concevoir, en êtes au premier ou au second trimestre de votre grossesse ou si vous allaitez
- souffrez d'une infection
- prévoyez subir une intervention chirurgicale
- prenez tout autre médicament, en particulier de l'AAS à faible dose quotidienne (81 à 325 mg)
- prenez le médicament anticoagulant warfarine
- avez ou avez déjà eu d'autres problèmes de santé, y compris les suivants:
 - brûlures d'estomac, indigestion, ulcère d'estomac ou tout autre trouble touchant l'estomac
 - vomissement de sang ou saignement par l'anus
 - réactions graves de la peau, telles que la dermatite exfoliatrice, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson
 - maladie du foie ou des reins
 - asthme
 - problème de vision
 - tension artérielle élevée (haute pression)
 - taux élevé de cholestérol
 - diabète ou régime pauvre en sucre
 - mauvaise circulation sanguine dans les mains et les pieds
 - tabagisme présent ou passé
 - antécédents familiaux de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral
 - tendance à saigner ou d'autres troubles sanguins
 - troubles intestinaux tels que la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn
 - enflure des chevilles ou des pieds
 - diarrhée
 - trouble génétique ou acquis touchant certaines enzymes et se manifestant par des complications neurologiques ou des problèmes de peau, ou parfois les deux (porphyrie)
 - variole

Autres avertissements à connaître:

Indiquez que vous prenez ce médicament à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez, particulièrement si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

Lorsque vous utilisez ce produit:

- prendre avec de la nourriture ou du lait en cas de maux d'estomac
- le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral peut augmenter si vous utilisez plus que prescrit ou pendant plus longtemps que prescrit.

Cessez d'utiliser et consultez un médecin si:

- vous avez des signes de saignements d'estomac (voir **Mises en garde et précautions importantes – Avertissement - saignement gastrique**)
- la douleur s'aggrave ou dure plus de 5 jours
- la fièvre s'aggrave ou dure plus de 3 jours
- tout nouveau symptôme apparaît.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris: médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec COMBOGESIC®:

- anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang ou empêchent la coagulation, comme l'AAS [aspirine], la warfarine et la ticlopidine)
- médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA]; bêtabloquants; antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
- médicaments contre l'épilepsie
- chloramphénicol, un antibiotique utilisé pour traiter les infections des oreilles et des yeux
- probénécide, un médicament contre la goutte
- zidovudine, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH (virus responsable du sida)
- médicaments contre la tuberculose, comme l'isoniazide
- salicylés ou autres AINS
- diurétiques, des médicaments contre la rétention de liquide
- lithium, un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression
- méthotrexate, un médicament contre l'arthrite et certains types de cancer
- corticostéroïdes, comme la prednisone et la cortisone
- métoclopramide, propanthéline, antidépresseurs ayant des propriétés anticholinergiques et analgésiques narcotiques
- cholestyramine, un médicament utilisé pour réduire le taux de lipides dans le sang
- tacrolimus ou cyclosporine, des immunosuppresseurs utilisés après une greffe d'organe
- sulfonilurées, des médicaments contre le diabète
- certains antibiotiques (tels que ceux de la famille des quinolones ou le cotrimoxazole)
- glucosides cardiotoniques, des médicaments utilisés pour renforcer le cœur.

Comment prendre COMBOGESIC®?

Vous devez prendre COMBOGESIC® selon les directives de votre professionnel de la santé.

Vous NE devez PAS dépasser la dose, la fréquence, ni la durée prescrites. Si possible, prenez

la plus faible dose du médicament pendant la plus courte période de temps possible. Si vous prenez une trop forte dose de COMBOGESIC[®], vous vous exposez à des effets secondaires parfois dangereux, particulièrement si vous êtes âgé, si vous avez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments.

Si vous prenez COMBOGESIC[®] pendant plus de 3 jours, consultez votre professionnel de la santé régulièrement afin de déterminer si ce médicament vous est utile et s'il est la cause d'effets indésirables.

Dose habituelle:

Adultes 18 ans et plus: La dose recommandée de COMBOGESIC[®] pour adulte est de 1-2 comprimés toutes les 6 heures avec un grand verre d'eau. Si la douleur ou la fièvre persiste après la prise de 2 comprimés, prendre 3 comprimés à la prochaine dose, mais seulement sur l'avis d'un médecin. Ne pas dépasser 12 comprimés sur une période de 24 heures.

Ce produit ne doit pas être pris par les moins de 18 ans.

Surdose:

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de COMBOGESIC[®], communiquez immédiatement avec un centre antipoison ou un professionnel de la santé, même en l'absence de symptômes. Les premiers symptômes de lésion du foie peuvent ressembler à ceux de la grippe ou prendre la forme de nausées, de vomissements, de douleur à l'estomac, d'une perte d'appétit, d'un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux et d'une urine foncée.

Dose oubliée:

Si vous avez oublié de prendre une dose de COMBOGESIC[®], prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée. Prenez plutôt la dose suivante au moment prévu. Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à COMBOGESIC[®]?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir avec COMBOGESIC[®]. Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et quoi faire à leur sujet			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez l'aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vomissement de sang ou d'une substance semblable à du marc de café 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Saignement par l'anus, selles noires ou poisseuses ou diarrhée sanglante 			✓

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enflure du visage, des lèvres ou de la langue pouvant entraîner une difficulté à avaler ou à respirer 			✓
<p>PEU FRÉQUENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du nombre de globules rouges, saignement de nez et saignements menstruels plus abondants 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réactions allergiques – éruption cutanée, fatigue, douleurs articulaires (p. ex., maladie sérique, syndrome de lupus érythémateux, maladie de Henoch-Schönlein, œdème de Quincke) 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossissement des seins chez l’homme; hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insomnie 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modification de l’humeur (p. ex., dépression, confusion, nervosité) 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Problèmes oculaires tels que vision trouble (réversible), endolorissement et rougissement des yeux, démangeaisons 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Épaississement du mucus 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Douleur intense ou sensibilité à l’estomac; ulcère gastroduodéal 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflammation de l’intestin, aggravation de l’inflammation du côlon (colite) et des voies digestives (maladie de Crohn) et complications de la diverticulite touchant le gros intestin (perforation ou fistule) 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incapacité de vider complètement la vessie (rétention urinaire) 			✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résultats d’analyses anormaux (taux d’enzymes sanguines, hépatiques et rénales) 			✓
<p>RARES</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Picotements dans les mains et les pieds 			✓

▪ Rêves anormaux, perception d'images qui ne sont pas réelles (hallucinations)			✓
▪ Lésion des tissus rénaux (en particulier dans le cadre d'un traitement prolongé)			✓
▪ Taux élevé d'acide urique dans le sang (hyperuricémie)			✓
TRÈS RARES			
▪ Faible taux de potassium – faiblesse, fatigue, crampes (hypokaliémie)			✓
▪ Signes d'anémie tels que fatigue, maux de tête, essoufflement et pâleur			✓
▪ Tendance à saigner ou à faire des ecchymoses (bleus) plus facilement que d'habitude, taches rougeâtres ou violacées sous la peau			✓
▪ Maux de tête intenses ou persistants			✓
▪ Vertiges			✓
▪ Battements cardiaques rapides ou irréguliers (palpitations)			✓
▪ Augmentation de la tension artérielle et possibles problèmes cardiaques			✓
▪ Inflammation de l'œsophage			✓
▪ Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère ou jaunisse)			✓
▪ Lésion du foie (en particulier dans le cadre d'un traitement prolongé)			✓
▪ Perte de cheveux			✓
▪ Augmentation de la transpiration			✓
▪ Signes d'infections fréquentes ou préoccupantes tels que fièvre, frissons intenses, mal de gorge ou ulcères de la bouche			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes:

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez le médicament dans son emballage d'origine jusqu'à ce qu'il soit temps de le prendre.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui figure sur la boîte ou la plaquette alvéolée. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est déchiré ou laisse voir des signes d'altération.

Conserver à la température ambiante (15-30°C).

Ne conservez pas COMBOGESIC® ni aucun autre médicament dans la salle de bains près d'un lavabo.

Ne le laissez pas sur le rebord d'une fenêtre ni dans la voiture.

La chaleur et l'humidité peuvent détruire certains médicaments.

Une armoire verrouillée, située à au moins 1 ½ mètre (5 pi) du sol, constitue un bon endroit où conserver les médicaments.

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

Pour en savoir plus sur COMBOGESIC®:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant <http://www.biosyent.com/>, ou encore en composant le 1-888-439-0013 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par BioSyent Pharma Inc.

Dernière révision: 25 mai 2020