

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUPAFEN, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

Paracétamol	400 mg
Ibuprofène.....	300 mg

Excipients : Amidon de maïs, povidone (PVK30), talc purifié, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre (Aerosil 200).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs, de la fièvre et de l'inflammation.

Traitement de l'arthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et toutes autres arthropathies non rhumatoïdes.

4.2. Posologie et mode d'administration

POSOLOGIE :

1 comprimé 3 à 4 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale

Comprimés réservés à l'enfant de plus de 15 ans et à l'adulte.

4.3. Contre-indications

- Grossesse, 4 derniers mois
- Crise d'asthme liée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, antécédent (de)
- Crise d'asthme liée à la prise d'aspirine, antécédent (de)
- Hypersensibilité aux arylcarboxyliques
- Hypersensibilité aux anti- inflammatoires non stéroïdiens
- Hypersensibilité aux salicylés
- Ulcère gastroduodéal en évolution
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine < 30 ml/min
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée
- Lupus érythémateux disséminé
- Intolérance au gluten

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Paracétamol

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Doses maximales recommandées :

- Enfant de moins de 37 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j.
- Enfant de 38 kg à 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/j.
- Adulte et enfant de plus de 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g/j.

Précautions d'emploi :

- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- En cas de diabète ou de régime hypoglycémique, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sucre (sachet).
- En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium (comprimé effervescent et sachet).

Ibuprofène

- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposse nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
- *Risque d'hémorragie digestive*

Les hémorragies gastro-intestinales peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- **Risque d'ulcère digestif**

Des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

En cas d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

- **Pathologie digestive**

Administer avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodéal, hernie hiatale, hémorragies digestives...).

- **Varicelle**

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté.

- **Traitement prolongé**

Au cours des traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

- **Sujet âgé**

L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène et du paracétamol, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre.

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire particulièrement chez les sujets âgés.

- **Insuffisance cardiaque**

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques.

- **Insuffisance hépatique**

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants hépatiques.

- **Insuffisance rénale chronique**

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants rénaux chroniques.

- **Intervention chirurgicale (antécédents)**

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les patients après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie.

- **Risque de trouble ophtalmique**

En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

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

Paracétamol

Nécessitant des précautions d'emploi :

A titre indicatif :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Ibuprofène

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémifiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit faire l'objet d'une surveillance régulière, clinique et biologique.

Déconseillées :

Autres AINS, y compris les salicylés à fortes doses : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif, par synergie additive.

- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, par diminution de l'excrétion rénale de lithium. Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses, inférieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération, même légère, de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

A prendre en compte :

- Autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost) : augmentation du risque hémorragique.
- Autres hyperkaliémifiants : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémifiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime : risque d'hyperkaliémie.
- Bêtabloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine) : réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS.
- Ciclosporine : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.
- Dispositif intra-utérin : risque controversé de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

GROSSESSE :

Paracétamol

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Ibuprofène

Aspect malformatif : Premier trimestre

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du premier trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect foetotoxique et néonatal : 2ème et 3ème trimestres

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

- L'administration pendant le 2ème et le 3ème trimestres expose à :
une atteinte fonctionnelle rénale :
. in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse foetale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
. à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
Constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite foetale ou néonatale voire une mort foetale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.
En conséquence :
Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de SUPAFEN® ne doit être envisagée que si nécessaire.
Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse foetale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée. Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, foetale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

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

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

4.8. Effets indésirables

Paracétamol

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, oedème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie ont été signalés.

Ibuprofène

Effets gastro-intestinaux : ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité (notamment en raison de la présence de lécithine de soja) :

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, oedème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Générales : oedème de Quincke.

Effets sur le système nerveux central :

- L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres :

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

4.9. Surdosage

Paracétamol

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte, et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose

métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou par voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Ibuprofène

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par un lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX, NON STERODIENS : DERIVE DE L'ACIDE PROPIONIQUE. Code ATC : M01AE51.

Paracétamol :

Analgésique et antipyrétique aussi efficace que l'acide acétylsalicylique, mais dépourvu de propriétés anti-inflammatoires. Le paracétamol dérivé du para.-aminophénol est le métabolite principal de la phénacétine.

C'est un puissant inhibiteur de la production des prostaglandines au niveau du système nerveux central. Ce qui explique vraisemblablement ses propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Ibuprofène :

Anti-inflammatoire non stéroïdien appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Il possède les propriétés suivantes :

- antalgique ;
- antipyrétique ;
- anti-inflammatoire ;
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines par action sur la prostaglandine-synthétase.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Paracétamol

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable à des posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétyl benzoquinone imine, qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Ibuprofène

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose (C_{max} : 30,3 µg/ml ± 4,7 pour la dose de 400 mg). L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %. Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la 2^e et la 8^e heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique. Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes allaitant, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Métabolisme :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Excrétion :

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugés. La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ. Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, povidone (PVK30), talc purifié, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre (Aerosil 200).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Tenir hors de portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3
Rose Belle Business Park
Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

29/10/2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.