

RESUME des CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

TRIALGIC

1. DENOMINATION

TRIALGIC

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient :

Ibuprofène.....	200mg
Paracétamol.....	325mg
Caféine	30mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Boîte de 24 gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée :

- De la polyarthrite rhumatoïde, arthrose, spondylite ankylosante,
- Spondylose cervicale, syndrome du disque intervertébral et sciatique.
- Des conditions rhumatismales non articulaires telles que la fibrosite, la myosite, la bursite et les douleurs lombaires basses.
- Des lésions des tissus mous telles que les entorses, les foulures et les traumatismes.
- Des douleurs inflammatoires gynécologiques.
- Des manifestations douloureuses et de l'inflammation suite à une intervention chirurgicale.
- Des crises aiguës de goutte.
- Des céphalées sévères.

Posologie et mode d'administration

Posologie :

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

Enfants à partir de 6 ans :

1 gélule par prise à espacer d'au moins 8 heures et sans dépasser 3 gélules par jour.

Adultes :

1 à 2 gélules trois fois par jour sans dépasser 6 gélules par jour.

Mode et voie d'administration :

Voie orale. Avalez les gélules à l'aide d'un verre d'eau.

A prendre pendant ou après le repas.

Durée du traitement :

La durée du traitement ne doit pas dépasser 7 jours.

Si les symptômes persistent, un autre traitement devra être envisagé.

Contre-indications

- Hypersensibilité à l'ibuprofène, à la caféine ou au paracétamol.
- Ulcération ou antécédents d'ulcère peptique.
- Patients asthmatiques chez lesquels les crises d'asthme, l'urticaire ou la rhinite aiguë sont entraînées par l'acide acétyl salicylique ou par d'autres médicaments inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Trialgic contient de l'ibuprofène, de la caféine et du paracétamol.

Les précautions à prendre avec ces médicaments considérés individuellement s'appliquent également à cette association.

Une surveillance médicale attentive est nécessaire :

- chez les patients présentant des symptômes d'une maladie du tractus gastro-intestinal, ayant des antécédents de dyspepsie, de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse
- chez les patients souffrant de troubles de la coagulation sanguine
- chez les patients atteints de maladie cardiaque, hépatique ou rénale sévère
- chez les patients âgés

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

L'association de Trialgic avec un anti-coagulant ou un antidiabétique nécessite d'adapter la posologie en fonction du temps de prothrombine et du taux de glucose sanguin.

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

Le risque hémorragique est augmenté lors de l'utilisation prolongée du paracétamol avec de la warfarine ou autres coumarines.

Des précautions d'emploi et de la prudence doivent être prises avec :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- les anticoagulants oraux
- l'héparine par voie parentérale
- la ticlopidine
- les diurétiques thiazidiques
- la moclobémide
- le lithium
- les sulfamides hypoglycémiant
- le méthotrexate
- la pentoxifylline
- la zidovudine
- le baclofène

Il faudra prendre en compte les interactions avec les antihypertenseurs (bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques), la digoxine et les thrombolytiques.

Liées à la caféine :

Fluoroquinolones (enoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine) : augmentation importante des concentrations de caféine dans l'organisme pouvant entraîner excitation et hallucinations (diminution du métabolisme hépatique de la caféine).

Grossesse et allaitement

Il est déconseillé d'utiliser ce médicament pendant la grossesse ainsi que pendant l'allaitement.

Effets 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.

Effets indésirables

Ce médicament est généralement bien toléré aux doses recommandées.

Cependant, il peut entraîner :

- douleurs épigastriques
- nausées
- diarrhées
- étourdissements
- céphalées
- oedème périphérique
- réactions cutanées telles que toxidermies, urticaires et eczémas

Dans de rares cas, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- Effets sur le système nerveux central, tels que fatigue, insomnie et irritabilité.
- Effets gastro-intestinaux tels qu'ulcération, hémorragie et réactions d'hypersensibilité à type de bronchospasme, augmentation des taux de transaminases, hépatite, insuffisance rénale et syndrome néphrotique
- Leucopénie et thrombocytopénie

Surdosage

Ibuprofène :

Transfert immédiat en milieu hospitalier

Evacuation rapide du produit ingéré par un lavage gastrique

Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène

Traitement symptomatique.

Paracetamol :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants 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 10g 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.
- Evacuation 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 orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

L'**Ibuprofène** est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant une action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. L'ensemble de ces propriétés est liée à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Ses effets analgésiques et antipyrétiques sont majorés par le paracétamol.

Les actions analgésiques et antipyrétiques du **Paracétamol** sont similaires à celles des salicylates. L'analgésie est produite périphériquement et centralement tandis que l'antipyrèse est due à une action sur le centre de régulation hypothalamique.

Le paracétamol est rapidement et presque totalement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Il est intégralement métabolisé au niveau hépatique et est éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs.

L'ibuprofène et le paracétamol sont bien absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Ceci permet un court délai d'action et minimise les risques d'irritation gastrique.

La **Caféine** majore les effets du paracétamol, elle en accélère l'absorption et en potentialise l'action analgésique. La caféine est un psychostimulant.

Propriétés pharmacocinétiques

Trialgic est absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal.

Paracetamol :

Absorbtion : intestin grêle. Métabolisme : hépatique. Elimination :majoritairement urinaire.

Ibuprofène et Caféine :

Absorbtion : tractus digestif

Métabolisme : hépatique

Elimination : majoritairement urinaire

Données de sécurité précliniques

Paracetamol : Les valeurs de la DL50 et de la LDL0 (plus petite dose ayant entraîné la mort) du paracétamol selon l'espèce et la voie d'administration, sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Espèce	Voie orale	Voie intrapéritonéale	Voie sous cutanée	Voie intraveineuse
DL50 (en mg/kg)				
Rats	1944	1205	-	-
Souris	338	367	310	-
Cochon d'inde	2620	-	-	-
LDL0 (en mg/kg)				
Chien	2000	-	-	826
Grenouille	-	-	50	-
Porc	-	-	-	1000

L'administration de paracétamol à dose toxique a provoqué des troubles du comportement, se traduisant en particulier par des troubles du sommeil et de la réaction de redressement et des tremblements. Les chats sont particulièrement sensibles à la toxicité du paracétamol en raison de

leur incapacité à assurer la glucurono-conjugaison. Les symptômes peuvent se produire rapidement après la prise d'une dose faible et comprennent de l'anorexie, des vomissements, une cyanose, un œdème de la face et des extrémités, de la dyspnée et une méthémoglobinémie, pouvant conduire à la mort de l'animal. La toxicité du paracétamol est dominée par son hépatotoxicité. Cette toxicité est en relation avec la production d'un métabolite fortement réactif et dont la neutralisation, assurée par le glutathion, est dépassée au-delà d'une certaine dose. Au plan histologique, il a été démontré tant in vivo qu'in vitro que les dommages hépatiques provoqués par une intoxication par le paracétamol sont caractérisés par une nécrose hémorragique centrolobulaire. La nécrose hépatique provoquée par le paracétamol est précédée d'une congestion microvasculaire centrolobulaire résultant du collapsus de la paroi sinusoidale et de l'infiltration d'éléments sanguins dans l'espace de Disse. Au plan biologique, l'hépatotoxicité se traduit essentiellement par une élévation des transaminases.

Toxicité du paracétamol sur la fonction de reproduction : Les effets du paracétamol sur la fonction de reproduction ont été analysés chez diverses espèces animales. Aucun effet tératogène n'a été trouvé chez le rat et le lapin, après une administration orale à des femelles gestantes de doses allant respectivement de 50 à 500 mg/kg et de 50 à 200 mg/kg. De même l'administration de paracétamol à des rats femelles à la dose de 50 à 250 mg/kg/jour, du 14^{ème} jour de gestation au 21^{ème} jour de lactation n'a entraîné aucune altération des caractéristiques péri et post-natales de la portée. Dans une autre étude, la fertilité de rats ayant reçu du paracétamol pendant la période d'accouplement n'a pas été altérée. Des études ont également été conduites chez la souris, selon le protocole RACB (Reproductive Assessment by Continuous Breeding). Le paracétamol a été administré dans l'alimentation des animaux, aux concentrations de 0,25%, 0,5% et 1,0% sur deux générations. Aucun effet notoire sur la fertilité n'a été mis en évidence.

Le seul effet marquant a été une réduction de la prise de poids chez les nouveau-nés nourris par des mères recevant le paracétamol dans leur alimentation. Toutefois, les quantités excrétées dans le lait sont très faibles et la large expérience clinique n'a pas mis en évidence d'effet délétère lié à l'utilisation de paracétamol chez des femmes allaitantes. Par conséquent, le paracétamol est autorisé pendant la grossesse et l'allaitement. Il est même considéré comme l'antalgique et antipyrétique de choix dans ces situations.

Ibuprofène : L'apparition de saignements gastriques a été observée chez le rat après administration de différents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase. La probabilité de saignements était faible par rapport aux autres AINS testés.

L'effet de l'ibuprofène sur un cœur de lapin perfusé a été observé. L'ibuprofène a un effet vasodilatateur coronarien. Une dose de 140µg/ml a provoqué une vasodilatation équivalente à celle produite par l'hypoxie, et une dose de 280µg/ml a déprimé la fonction contractile.

La DL 50 par voie orale chez le rat est de 636 mg/kg et de 740 mg/kg chez la souris.

Toxicité de l'ibuprofène sur la fonction de reproduction : Aucun effet tératogène n'a été observé chez l'animal, mais une inhibition de l'ovulation a été observé chez le lapin sous ibuprofène. D'après le test d'Ames, l'ibuprofène n'a pas de potentiel mutagène.

Caféine : Les valeurs de la DL50 de la caféine administrée par voie orale, selon l'espèce et le sexe, sont résumées dans le tableau ci-dessous:

Espèce	Male (en mg/kg)	Femelle (en mg/kg)
Rat	355	247
Hamster	230	249
Lapin	246	224
Souris	127	137

La toxicité de la caféine a été déterminée chez le rat après administration quotidienne intragastrique de caféine pendant 100 jours. Les rats qui ont reçus des doses légèrement au-dessus de la DL50 ont montré une réaction de stress sous la forme d'une hypertrophie du cortex surrénal et une atrophie du thymus. Certains animaux ont manifesté une mutilation psychotique,

des ulcères gastriques, une hypertrophie des glandes salivaires, du foie, du cœur, des reins et des poumons et une inhibition de l'oogenèse.

Une polydipsie et une diurèse, une thyroïdite, une dermatite, une néphrite et une perte de pulpe rouge de la rate ont été observées.

Toxicité de la caféine sur la fonction de reproduction : Cette toxicité a été testée par administration de caféine à des souris. Une légère diminution du nombre de nouveau-nés, de leur viabilité et de leur poids a été observée. Ces résultats ont suggérés que la caféine induirait une légère toxicité sur la fonction de reproduction.

La toxicité potentielle de la caféine sur la reproduction a été évaluée chez des rats par un protocole RACB. De la caféine a été donnée à différentes doses (entre 12,5 et 50 mg/kg) aux rats pendant la période d'accouplement. Après 16 semaines de cohabitation, le poids des nouveau-nés était diminué de 7%, 7% et 8% respectivement dans les groupes ayant reçu 12,5, 25 et 50 mg/kg. Un autre essai a été effectué par accouplement de males naïfs et de femelles ayant reçu 50 mg/kg de caféine et inversement de femelles naïves avec des males ayant reçu 50 mg/kg de caféine. Les paramètres de reproduction étaient comparables dans les deux groupes et avec les résultats obtenus par accouplement de males et femelles naïves.

Dans toute l'étude, les poids des souris de la génération F0 étaient plus faibles que ceux des souris contrôle. Pour les différentes doses : 12,5 (4-7%), 25 (9-15%), et 50 (9-18%) mg/kg chez les males et 12,5 (5-18%), 25 (5-19%), et 50 (8-19%) mg/kg pour les femelles. La consommation moyenne de nourriture était réduite de 17 et 20% chez les animaux des groupes 25 mg/kg et 50 mg/kg respectivement pendant la première semaine de l'étude.

Une analyse du sperme des males F0 a été effectuée ce qui a montré une diminution de 3% de la mobilité dans le groupe 50 mg/kg. La vélocité du sperme était diminuée chez tous les males ayant reçu de la caféine. L'étude des poids des souris de la génération F1 a démontré que leur poids était diminué de 12% (12,5 mg/kg), 18% (25 mg/kg), et 23% (50 mg/kg) par rapport aux souris contrôle. La consommation moyenne de nourriture était également diminuée.

Sur la génération F2, une diminution du nombre de nouveaux-nés (21%) et de la proportion de nouveau-nés nés en vie (21%) a été observée pour la dose de 50 mg/kg (34).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Stéarate de magnésium.....2 mg
Enveloppe de la gélule : bleu foncé/bleu clair, gélatine.

Durée de conservation

3 ans.

Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 25°C à l'abri de l'humidité.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trialgic est conditionné dans des plaquettes thermoformées (PVC / Aluminium) de 24 gélules.

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. Fabricant :

Medreich Limited -
Bommasandra Industrial Area , Anekal Taluk, Bangalore -560099
Karnataka
INDE

8. EXPLOITANT AFRIQUE SUB SAHARIENNE:

Laboratoire B&O PHARM
ZAC de la Masquère
31750 Escalquens
RCP – TRIALGIC – Laboratoire B&O PHARM

FRANCE

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :
Juin 2017