

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**IBUPHIL 600 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 600 mg  
Pour un comprimé pelliculé.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans) :

- au traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondyl- arthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, et de certaines arthroses invalidantes et douloureuses ;
- au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : rhumatismes abarticulaires (tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites), arthroses, arthrites microcristallines, lombalgies, radiculalgies, affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ;
- aux dysménorrhées après recherche étiologique ;
- au traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau.

#### Posologie:

Traitement d'attaque: 1 comprimé à 600 mg, 4 fois par jour, soit 2400 mg par jour.

Traitement d'entretien: 1 comprimé à 600 mg, 2 à 3 fois par jour, soit 1200 à 1800 mg par jour.

#### Fréquence d'administration:

Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas.

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit mentionné à la rubrique 6.1,
- À partir du 6ème mois de grossesse ([voir rubrique 4.6](#)),
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine,
- Antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé,
- En cas d'ulcère peptique évolutif ou de saignement gastro-intestinal (au moins deux épisodes objectivés d'ulcère ou de saignement),
- Antécédents de saignement digestif ou de perforation survenus au cours d'un traitement par AINS,
- Antécédent de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn,
- Insuffisance hépatocellulaire sévère,
- Insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire < 30 ml/min),
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA de Classe IV),
- Lupus érythémateux disséminé,
- Autre situation augmentant le risque de saignement.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée nécessaire la plus courte.

Les AINS peuvent masquer les signes cliniques d'une infection.

En cas d'utilisation prolongée d'antalgiques, des maux de tête peuvent apparaître. Ils ne doivent pas être traités avec des doses supérieures à celles recommandées pour ce médicament.

En cas de consommation concomitante d'alcool, les effets indésirables liés à la substance active, en particulier ceux qui concernent le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central, peuvent être augmentés en cas de prise d'AINS.

##### Troubles respiratoires

Des précautions sont à prendre lors de la prise d'ibuprofène chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'asthme, de polypose nasale, de rhinite chronique ou des manifestations allergiques car l'ibuprofène a été signalé comme provoquant des bronchospasmes, de l'urticaire ou des angioedèmes chez ces patients.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS ([voir rubrique 4.3](#)).

##### Patients présentant des saignements gastro-intestinaux, des ulcérations ou des perforations :

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents d'ulcère peptique ou de pathologie digestive.

Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations (pouvant être fatals) 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 relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ([voir rubrique 4.5](#)).

Les patients présentant des antécédents de maladie digestive, en particulier s'ils sont âgés, doivent rapporter, en début de traitement, tous les symptômes digestifs (particulièrement les saignements gastro-intestinaux).

Le risque de saignement gastroduodéal, d'ulcération ou de perforation est plus élevé lorsque les doses d'ibuprofène sont augmentées chez les patients ayant un antécédent d'ulcère, compliqué notamment d'une hémorragie ou d'une perforation et chez les patients âgés. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible.

Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine, ou traités par tout autre médicament susceptible d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir rubrique 4.5). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (Cox-2) doit être évitée en raison du risque d'ulcération ou de saignement (voir rubrique 4.5 Interactions).

Des précautions sont nécessaires chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments qui peuvent augmenter le risque d'ulcération ou de saignement tels que les corticoïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'aspirine (voir rubrique 4.5 Interactions).

#### Insuffisance cardiaque, rénale et hépatique

Des précautions sont à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque car l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale.

La prise habituelle et simultanée de plusieurs antalgiques augmente le risque.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, utiliser la dose efficace la plus faible, pour la durée la plus courte possible et surveiller en particulier les patients traités à long terme (voir rubrique 4.3).

#### Sujet âgé

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

Les patients âgés ont une augmentation du risque d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier de saignements et de perforations au niveau gastro-intestinal pouvant être fatals.

#### Effets sur le rein

Des précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par ibuprofène est mis en route chez des patients présentant une déshydratation importante.

Il y a un risque d'insuffisance rénale particulièrement en cas de déshydratation chez les enfants, les adolescents et les personnes âgées.

Comme avec les autres AINS, l'administration au long cours d'ibuprofène a pu conduire à une nécrose papillaire rénale et à d'autres modifications pathologiques rénales.

Une toxicité rénale a également été observée chez les patients pour lesquels les prostaglandines rénales ont un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion du rein. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut entraîner une diminution dose-dépendante de la formation de prostaglandines et secondairement une réduction du débit sanguin rénal, pouvant précipiter la décompensation de la fonction rénale. L'arrêt du traitement est généralement suivi d'un retour à l'état avant traitement.

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés. En cas d'insuffisance cardiaque sévère, une aggravation de l'état du malade peut survenir.

#### Effets hématologiques (sur la coagulation)

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire et il a été montré une prolongation du temps de saignement chez des sujets normaux.

#### Effets cardiovasculaire et cérébrovasculaire

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., ≤ 1200 mg/jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg/jour) doivent être évitées.

Un examen approfondi doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg/jour) sont nécessaires.

#### Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, parfois fatales, à type de dermatite exfoliative, de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportées au cours d'un traitement par AINS. Ces réactions apparaissent, en général, au cours du premier mois de traitement. L'ibuprofène doit être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.

Exceptionnellement, la varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses sévères cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle contributeur des AINS dans la dégradation de ces infections ne peut être exclu. Par conséquent, il est conseillé d'éviter la prise d'ibuprofène en cas de varicelle.

#### Autres précautions d'emploi

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

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

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

#### **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 hyperkaliémisants, 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.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

#### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

#### **+ Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### **+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (1 g par prise et/ou 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg par prise et/ou 3 g par jour)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### **+ Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4), l'acénocoumarol, l'apixaban, l'argatroban, le dabigatran, le fluindione, la phenindione, le rivaroxaban et le tiocloमारol.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

#### **+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)**

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

#### **+ Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale de lithium).

Si l'association ne peut être évitée, 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 20 mg/semaine)**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

#### **+ Pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min**

Risque de majoration de la toxicité du pémétréxed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### **+ Ciclosporine, tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

#### **+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

#### **+ Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine)**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (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.

#### **+ Pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale normale**

Risque de majoration de la toxicité du pémétréxed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

#### **+ Ténofovir disoproxil**

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

#### **+ Voriconazole, fluconazole**

Augmentation des concentrations plasmatiques d'ibuprofène par inhibition de son métabolisme hépatique par l'antifongique. Surveillance clinique et éventuellement diminution de la posologie d'ibuprofène pendant l'association.

## Associations à prendre en compte

### **+ Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante.

Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 5.1).

### **+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

### **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

### **+ Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

### **+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

### **+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et au développement embryofœtal. Les données provenant d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparochisis après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque est susceptible d'augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines a entraîné une augmentation des pertes pré et post-implantation et une mortalité embryofœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de différentes malformations, y compris cardiovasculaires, ont été rapportées chez l'animal recevant un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogénèse.

Sauf nécessité absolue, IBUPHIL 400 mg, comprimé pelliculé, ne doit pas être pris au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse. En cas de prise de IBUPHIL 400 mg, comprimé pelliculé par une femme souhaitant être enceinte, ou pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer:

- Le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel).

- un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios.

En fin de grossesse, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le nouveau-né à :

- Un allongement éventuel du temps de saignement.

- Une inhibition des contractions utérines qui peut entraîner un retard ou une prolongation du travail.

Par conséquent, IBUPROFEN est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Lors de l'accouchement, le déclenchement du travail peut être retardé et sa durée augmentée. Il peut exister une tendance plus importante au saignement chez l'enfant et la mère. En conséquence, l'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant l'accouchement.

### **Allaitement**

Les études disponibles montrent que l'ibuprofène passe dans le lait maternel à de très faibles concentrations. L'ibuprofène n'est pas recommandé chez la femme qui allaite.

### **Fertilité**

L'utilisation d'ibuprofène peut altérer la fécondité féminine et n'est pas recommandée chez les femmes souhaitant être enceinte. Chez les femmes ayant des difficultés à avoir des enfants ou pour lesquelles une recherche des causes d'infertilité est en cours, l'arrêt de l'ibuprofène doit être envisagé.

### **4.7. 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. La prise d'IBUPHIL peut altérer le temps de réaction des patients. Cela doit être pris en compte lorsqu'une vigilance accrue est nécessaire, notamment lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Ceci s'applique d'autant plus en cas d'association avec de l'alcool.

### **4.8. Effets indésirables**

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (voir rubrique 4.4).

Le profil des effets indésirables rapportés pour l'ibuprofène est similaire à celui de la classe des AINS.

#### **Effets cardiaques et vasculaires :**

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

#### **Effets gastro-intestinaux :**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale.

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, melaena, hématurie, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites, des ulcères gastro-duodénaux et des perforations gastro-intestinales ont été rapportées.

#### **Affections hépato-biliaires**

Anomalie de la fonction hépatique, ictère, hépatite, insuffisance hépatique.

#### **Effets du système immunitaire**

- Cutanées : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique, purpura, angioedème et très rarement érythème polymorphe, dermatose bulleuse (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique).

- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme, d'aggravation de l'asthme, de bronchospasme ou dyspnée chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'ibuprofène ([voir rubrique 4.3](#)).

- Générales : œdème de Quincke.

#### **Infections et infestations**

Une aggravation de l'inflammation liée à une infection a été rapportée (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Il est donc recommandé au patient de consulter immédiatement un médecin si les signes d'une infection surviennent ou s'aggravent lors de l'utilisation de BRUFEN 400 mg, comprimé pelliculé.

Effets cutanés et du tissu sous-cutanés :

- Dans des cas exceptionnels, de graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous peuvent survenir au cours d'une varicelle (voir aussi « Infections et infestations »).
- Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité).

Investigations

Les effets indésirables suivants potentiellement liés à l'ibuprofène sont présentés selon la convention MedDRA et la classification système organe.

La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Système Classe Organe                                  | Fréquence              | Evénements indésirables  |
|--|------------------------|--|
| Infections et infestations                             | Peu fréquent           | Rhinite  |
|  | Rare                   | Méningite aseptique (voir rubrique 4.4)  |
| Affections du système lymphatique et sanguin           | Rare                   | Leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique  |
| Affections du système immunitaire                      | Peu fréquent           | Hypersensibilité   |
|  | Rare                   | Réaction anaphylactique  |
| Affections psychiatriques                              | Peu fréquent           | Insomnie, anxiété  |
|  | Rare                   | Dépression, confusion  |
| Affections du système nerveux                          | Fréquent               | Céphalées, vertiges  |
|  | Peu fréquent           | Paresthésie, somnolence  |
|  | Rare                   | Névrite optique  |
| Affections oculaires                                   | Peu fréquent           | Troubles de la vision  |
|  | Rare                   | Neuropathie optique toxique  |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe               | Peu fréquent           | Déficiência auditive, bourdonnement d'oreille, vertige   |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Peu fréquent           | Asthme, bronchospasme, dyspnée   |
| Affections gastro-intestinales                         | Fréquent               | Dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, flatulence, constipation, méléna, hématurie, hémorragie gastro-intestinale |
|  | Peu fréquent           | Gastrite, ulcère duodéal, ulcère gastrique, ulcération de la bouche, perforation gastro-intestinale  |
|  | Très rare              | Pancréatite  |
|  | Fréquence indéterminée | Exacerbation d'une rectocolite et maladie de Crohn   |

| <b>Système Classe Organe</b>                                   | <b>Fréquence</b> | <b>Evénements indésirables</b>   |
|--|------------------|--|
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                              | Peu fréquent     | Hépatite, ictère, fonction hépatique anormale  |
|  | Très rare        | Insuffisance hépatique   |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           | Fréquent         | Rash   |
|  | Peu fréquent     | Urticaire, prurit, saignement cutané (purpura), angioedème, réaction photosensibilisante   |
|  | Très rare        | Formes sévères de réactions cutanées, par exemple : érythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>               | Peu fréquent     | Diverses formes de néphrotoxicité, par exemple, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique et insuffisance rénale                                     |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> | Fréquent         | Fatigue  |
|  | Rare             | Œdème  |
| <b>Affections cardiaques</b>                                   | Très rare        | Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde (voir aussi rubrique 4.4)  |
| <b>Affections vasculaires</b>                                  | Très rare        | Hypertension   |

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance.

#### **4.9. Surdosage**

##### **Toxicité :**

En général, aucun signe ni symptôme de toxicité n'ont été observés à des doses inférieures à 100 mg/kg chez l'enfant et l'adulte. Cependant, une prise en charge symptomatique peut être nécessaire dans certains cas. Des enfants ont présenté des signes et symptômes de toxicité après ingestion de 400 mg/kg ou plus.

##### **Symptômes :**

La plupart des patients qui ont ingéré des quantités importantes d'ibuprofène manifestent des symptômes dans les 4 à 6 heures.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors d'un surdosage sont : nausées, vomissements, douleurs abdominales, léthargie et somnolence. Les effets sur le système nerveux central sont céphalées, acouphène, vertiges, convulsions, perte de conscience. Nystagmus, acidose métabolique, hypothermie, effets rénaux, saignements gastro-intestinaux, coma, apnée et dépression du système nerveux central et du système respiratoire ont été rarement observés. Une toxicité cardiovasculaire comprenant hypotension, bradycardie ou tachycardie a également été rapportée. En cas de surdosage important, une insuffisance rénale et une altération hépatique sont possibles. Les surdosages importants sont généralement bien tolérés lorsque d'autres médicaments ne sont pas pris concomitamment.

En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.

En cas de surdosage :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique (recommandée en cas d'ingestion d'une quantité supérieur à 400 mg/kg).

- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STEROIDIENS, code ATC : M01AE01.**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- Propriété antalgique,
- Propriété antipyrétique,
- Propriété anti-inflammatoire,
- Propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 h qui précèdent ou dans les 30 min suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 ( $C_{max}$   $30,3 \pm 4,7$  µg/ml 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 pour cent.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième 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 qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

#### **Biotransformation**

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

## **Élimination**

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 glucuroconjugués.

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.

## **Populations particulières**

### **Sujet âgé**

Seules de petites et insignifiantes différences dans le profil pharmacocinétique et l'élimination urinaire existent entre les sujets jeunes et les sujets âgés lorsqu'il n'y a aucune atteinte de la fonction rénale.

### **Insuffisance rénale**

Chez les patients ayant une altération légère de la fonction rénale, une augmentation de la concentration sérique de l'ibuprofène sous sa forme énantiomère (S), de sa valeur de l'ASC pour l'ibuprofène (S) et du rapport énantiomérique (S/R) de l'ASC par rapport à des sujets sains a été rapportée.

Chez des patients dialysés en stade terminal d'insuffisance rénale, la fraction libre de l'ibuprofène était d'environ 3% comparé à environ 1% chez des sujets sains. Une altération sévère de la fonction rénale peut conduire à une accumulation des métabolites d'ibuprofène. La portée de cet effet est inconnue. Les métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse (voir rubrique 4.2, 4.3 et 4.4).

### **Insuffisance hépatique**

Une maladie alcoolique du foie associée à une insuffisance hépatique légère à modérée n'a pas substantiellement altéré les paramètres pharmacocinétiques.

Chez les patients cirrhotiques ayant une altération modérée de la fonction hépatique (score 6-10 de Child Pugh's) traités avec un mélange racémique d'énantiomères de l'ibuprofène, une prolongation moyenne de 2 fois la demi-vie a été observée et le rapport énantiomérique (S/R) de l'ASC était significativement plus bas comparé à des sujets sains. Cela peut indiquer une déficience de l'inversion métabolique de la forme d'ibuprofène (R) vers la forme active d'ibuprofène (S) de l'énantiomère (voir rubrique 4.2, 4.3 et 4.4).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, laurilsulfate de sodium, acide stéarique, povidone K30, Talc, Sepifilm rose 5209

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

36 mois

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

#### **Laboratoires SIMED**

Z.I Sidi Salah Km16 BP26 3021 Sfax-Tunisie

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

908 345 5

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

13/01/2010

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II – Tableau C